

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 634**

51 Int. Cl.:

C07F 9/46	(2006.01) C07C 67/303	(2006.01)
C07C 51/36	(2006.01) C07F 9/50	(2006.01)
C07C 67/28	(2006.01) C07C 231/12	(2006.01)
C07C 67/283	(2006.01)	
C07C 213/02	(2006.01)	
C07C 221/00	(2006.01)	
C07F 15/00	(2006.01)	
C07F 17/02	(2006.01)	
B01J 31/18	(2006.01)	
B01J 31/24	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2007** **E 07729459 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2027134**

54 Título: **Ligandos quirales que se usan en catalizadores de metales de transición para reacciones por adición asimétricas, especialmente para una hidrogenación**

30 Prioridad:

23.05.2006 CH 8312006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.09.2014

73 Titular/es:

**SOLVIAS AG (100.0%)
KLYBECKSTRASSE 191
4057 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**PFALTZ, ANDREAS;
RIBOURDOUILLE, YANN;
FENG, XIANGDONG;
RAMALINGAM, BALAMURUGAN;
PUGIN, BENOÎT y
SPINDLER, FELIX**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 493 634 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ligandos quirales que se usan en catalizadores de metales de transición para reacciones por adición asimétricas, especialmente para una hidrogenación

El presente invento se refiere a unos ligandos que tienen por lo menos dos centros quirales y que tienen una columna vertebral (estructura fundamental) que es (a) un atropisómero aromático o heteroaromático quiral o (b) un metaloceno con isomería plana aquiral o quiral, al que se unen en cada caso un grupo $-PR_2$ y un grupo P -quiral- $P(O)HR$, en donde, en el caso de un metaloceno aquiral como la columna vertebral, el radical R en el grupo $-P(O)HR$ contiene por lo menos un centro quiral; a unos procedimientos para su preparación; a unos compuestos complejos metálicos de estos ligandos bidentados con metales de transición; y al uso de los compuestos complejos metálicos en unas síntesis asimétricas, particularmente en unas hidrogenaciones con hidrógeno de unos compuestos orgánicos proquirales que contienen por lo menos un doble enlace de carbono y carbono o de carbono y heteroátomo.

Se ha encontrado que unos compuestos complejos metálicos con ligandos quirales son unos valiosos catalizadores en síntesis asimétricas. Estos compuestos complejos metálicos, con los que se puede conseguir no solamente una suficiente actividad catalítica sino también una alta selectividad estérea, tienen utilidad en la práctica. Sin estas dos propiedades, no hay aumento de la escala para llegar a procesos industriales, por motivos económicos.

Hasta la fecha, todavía no es posible predecir cuáles son los compuestos complejos metálicos con cuales ligandos y cuales son las condiciones de reacción para los/las que unos substratos insaturados dan lugar a unos resultados de hidrogenación prácticamente utilizables con respecto a la actividad catalítica y la selectividad estérea. Por lo tanto, se ha proporcionado una multitud de diferentes ligandos bidentados que pueden contener unos grupos quelantes con átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno y/o fósforo (véase, por ejemplo, la cita de, W. Teng, X. Zhang, Chem. Rev. 2003, 103, 3029-3069). Entre estos ligandos bidentados, se ha encontrado frecuentemente que son útiles unos ligandos P^*N y P^*P , particularmente cuando los grupos quelantes están unidos a unos compuestos aromáticos con atropisomería (bisarenos y bisheteroarenos) o isomería plana (metalocenos).

En los últimos tiempos, se han descrito un benceno óxido de fosfina monodentado de la fórmula A y unos ligandos bidentados de la fórmula B [véase la tesis de Xiaobin Jiang con el Prof. J.G. de Vries y el Prof. B.L. Feringa, Universidad de Groningen de 29 Noviembre de 2004 (ISBN: 90-367-2144X); y las referencias de Xiaobin Jiang y colaboradores, Org. Lett., 5 (2003) 1503-6; y de Xiaobin Jiang y colaboradores Tetrahedron: Asymmetry (asimetría), 15 (2004) 2223-9]:



La preparación de estos ligandos es complicada. La síntesis proporciona generalmente unos racematos que subsiguientemente son separados en sus enantiómeros, usualmente con la ayuda de una cromatografía preparativa a alta presión en columnas quirales. Este método es muy costoso e inapropiado para la producción a una mayor escala. Alternativamente, en unos pocos casos, los enantiómeros han sido separados en forma de un aducto con un reactivo auxiliar quiral mediante una cristalización selectiva. Sin embargo, esta ruta es insatisfactoria con demasiada frecuencia. Puesto que generalmente se requiere solamente uno de los dos enantiómeros para aplicaciones prácticas, por lo menos la mitad del ligando deseado se pierde siempre por lo tanto en estos métodos.

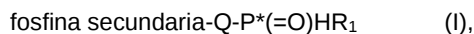
Los ligandos de la fórmula A han sido usados en compuestos complejos con Ir y Rh para la hidrogenación asimétrica de iminas y alquenos proquirales y se observan unas buenas selectividades estéreas pero unas bajas actividades catalíticas [= frecuencia de conversión, del inglés turnover frequency (TOF) $< 3 \text{ h}^{-1}$]. Los ligandos de la fórmula B han sido usados similarmente en unos compuestos complejos con Ir y Rh para la hidrogenación asimétrica de iminas y alquenos proquirales, pero solamente se han observado unas bajas selectividades estéreas y unas muy bajas actividades catalíticas (TOF $< 1 \text{ h}^{-1}$).

Hay una gran necesidad de otros ligandos que tengan un grupo de fosfina secundaria y un grupo de óxido de fosfina unidos a la columna vertebral, que se puedan preparar de una manera simple y que también sean apropiados como ligandos para unos compuestos complejos metálicos en unos catalizadores asimétricos.

5 Se ha encontrado ahora que, de manera sorprendente, la preparación de unos isómeros ópticamente puros con un grupo -P(O)HR secundario unido a la columna vertebral y un grupo -PR₂ unido a la columna vertebral, opcionalmente a través de átomos de carbono, tiene éxito de una manera particularmente simple cuando la columna vertebral es un radical aromático con una quiralidad axial, o el ligando contiene por lo menos un metaloceno quiral. La presencia de otro centro óptico así como del grupo de óxido de fosfina secundario quiral conduce, en la síntesis de los ligandos bidentados, con frecuencia a unas excelentes diastereoselectividades y adicionalmente proporciona una simple purificación o separación de los estereoisómeros por cristalización o por cromatografía preparativa en columnas aquirales.

10 Se ha encontrado también que, sorprendentemente, estos ligandos tienen una influencia inesperadamente grande sobre las propiedades catalíticas y que ellos, comparados con el conocido ligando B en compuestos complejos metálicos, frecuentemente desarrollan unas actividades catalíticas sorprendentemente altas como catalizadores y que, dependiendo del sustrato proquiral se pueden conseguir también unas selectividades estereas desde muy buenas hasta muy altas.

15 El invento proporciona en primer lugar unos compuestos de la fórmula I que tienen por lo menos dos centros quirales en la forma de unas mezclas de diastereoisómeros o de diastereoisómeros puros



en donde los grupos fosfina secundaria, R₁, Q y P* son tal definirán en las reivindicaciones.

En el contexto del presente invento, un "centro quiral" puede ser un centro quiral plano, un centro quiral axial o un centro quiral centrado en un átomo, en cuyo caso el átomo es de manera preferible C o P.

20 Los compuestos de la fórmula I tienen usualmente de 2 a 5, de manera preferible de 2 a 4 y de manera más preferible 2 ó 3 centros quirales.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener, por ejemplo, en unos sustituyentes de los radicales aromáticos, en unos sustituyentes del ciclopentadienilo en el ferroceno o en la cadena de carbonos de C₁-C₄, por lo menos un átomo de carbono asimétrico como otro centro quiral.

25 Para dar una explicación, se hace observar que los compuestos de la fórmula I incluyen también la forma tautomérica en la que el grupo -P*(=O)HR₁ se representa como la forma de hidroxilo -P*(OH)R₁. En las dos formas tautoméricas, el átomo de fósforo es asimétrico y quiral.

30 El grupo de puenteo Q puede estar sin sustituir o sustituido con unos sustituyentes R_x tales como halógeno o un radical de hidrocarburo unido a través de un átomo de carbono, de un átomo de oxígeno, de un átomo de azufre o de un átomo de silicio, por ejemplo de una a seis veces, de manera preferible de una a cuatro veces y de manera preferible de una vez a dos veces, en donde los radicales de hidrocarburos en los sustituyentes R_x pueden a su vez estar sustituidos. Cuando el grupo de puenteo Q es un radical bisarilo o bisheteroarilo, él puede ser también provisto de unos sustituyentes de unión con el anillo, por ejemplo alquilenilo, alquilenileno, alcadienileno, alquilendiamino o alquilendioxi. Cuando por lo menos dos sustituyentes están unidos en el grupo Q, ellos pueden ser iguales o diferentes.

35 El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, ejemplo, alquilo de C₁-C₁₂, de manera preferible alquilo de C₁-C₈, y de manera más preferible alquilo de C₁-C₄. Unos ejemplos del mismo son metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i- o t-butilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo, undecilo y dodecilo.

40 El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, ejemplo, cicloalquilo de C₅-C₈, de manera preferible cicloalquilo de C₅-C₆. Unos ejemplos del mismo son ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, ejemplo, cicloalquil-alquilo de C₅-C₈, de manera preferible cicloalquilalquilo de C₅-C₆. Unos ejemplos del mismo son ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo o -etilo y ciclooctil-metilo.

El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, ejemplo, arilo de C₆-C₁₈ y de manera preferible arilo de C₆-C₁₀. Unos ejemplos del mismo son fenilo o naftilo.

45 El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, ejemplo, un aralquilo de C₇-C₁₂ (por ejemplo bencilo o 1-fenil-et-2-ilo).

El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, ejemplo, tri(alquil C₁-C₄)Si o trifenil-sililo. Ejemplos del trialquil-sililo son trimetil-, trietil-, tri-n-propil-, tri-n-butil- y dimetil-t-butil-sililo.

El sustituyente R_x puede ser, por ejemplo, halógeno. Unos ejemplos del mismo son F, Cl y Br.

- 5 El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, ejemplo, un radical alcoxi, un radical tio, un radical de sulfóxido o de sulfona de las fórmulas $-OR_{05}$, $-SR_{05}$, $-S(O)R_{05}$ y $-S(O)_2R_{05}$, en las que R_{05} es alquilo de C_1-C_{12} , de manera preferible alquilo de C_1-C_8 y de manera más preferible alquilo de C_1-C_4 ; cicloalquilo de C_5-C_8 , de manera preferible cicloalquilo de C_5-C_6 ; arilo de C_6-C_{18} y de manera preferible arilo de C_6-C_{10} ; o aralquilo de C_7-C_{12} . Ya se han mencionado más arriba unos ejemplos de estos radicales de hidrocarburos para los sustituyentes.

El sustituyente R_x puede ser, ejemplo, $-CH(O)$, $-C(O)$ -alquilo de C_1-C_4 o $-C(O)$ -arilo de C_6-C_{10} .

- 10 El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, por ejemplo, unos radicales $-CO_2R_{03}$ o $-C(O)-NR_{01}R_{02}$ en los que R_{01} , R_{02} y R_{03} son, cada uno de ellos independientemente, alquilo de C_1-C_{12} , cicloalquilo de C_5-C_6 , (cicloalquil de C_5-C_6)-metilo o -etilo, arilo de C_6-C_{10} o aralquilo C_7-C_{12} , sin sustituir o sustituido con alquilo de C_1-C_4 o con alcoxi de C_1-C_4 , o R_{01} y R_{02} en común son trimetileno, tetrametileno, 3-oxa-1,5-pentileno o 3-(alquil de C_1-C_4)-amino-1,5-pentileno. R_{01} , R_{02} y R_{03} en la forma de alquilo, pueden ser lineales o ramificados y el alquilo contiene de manera preferible de 1 a 8 y de manera más preferible de 1 a 4 átomos de carbono. R_{01} , R_{02} y R_{03} , en la forma de arilo, pueden ser, por ejemplo, fenilo o naftilo y, en la forma de aralquilo, pueden ser bencilo o feniletilo. Algunos ejemplos de R_{01} , R_{02} y R_{03} son metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i- o t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, fenilo, bencilo, metilfenilo, metilbencilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo y metoxibencilo.

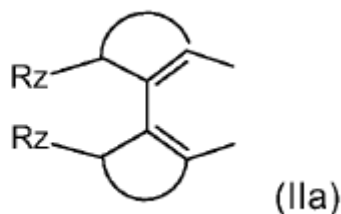
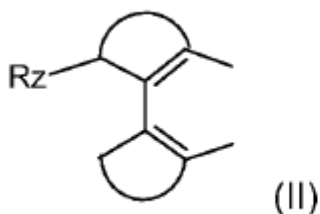
El sustituyente R_x opcionalmente sustituido puede ser, por ejemplo, uno de los radicales $-S(O)-O-R_{03}$, $-S(O)_2-O-R_{03}$, $-S(O)-NR_{01}R_{02}$ y $S(O)_2-NR_{01}R_{02}$ en los que R_{01} , R_{02} y R_{03} son en cada caso como antes se han definido, incluyendo las preferencias.

- 20 Cuando Q es el radical bivalente de un bisarilo o bisheteroarilo con radicales aromáticos monocíclicos, de manera preferible una o ambas de las otras posiciones orto con respecto del enlace (enlace de puente) que une a los dos radicales aromáticos monocíclicos, están sustituidas con el fin de impedir una libre rotación. En este caso, unos sustituyentes preferidos son alquilo de C_1-C_{12} , de manera preferible alquilo de C_1-C_8 y de manera más preferible alquilo de C_1-C_4 ; cicloalquilo de C_5-C_8 , de manera preferible cicloalquilo de C_5-C_6 ; arilo de C_6-C_{18} y de manera preferible arilo de C_6-C_{10} ; o aralquilo de C_7-C_{12} ; alcoxi de C_1-C_{12} , de manera preferible alcoxi de C_1-C_8 y de manera más preferible alcoxi de C_1-C_4 ; cicloalcoxi de C_5-C_8 , de manera preferible cicloalcoxi de C_5-C_6 ; ariloxi de C_6-C_{18} y de manera preferible ariloxi de C_6-C_{10} ; o aralquilo de C_7-C_{12} ; alquiltio de C_1-C_{12} , de manera preferible alquiltio de C_1-C_8 y de manera más preferible alquiltio de C_1-C_4 ; cicloalquiltio de C_5-C_8 , de manera preferible cicloalquiltio de C_5-C_6 ; ariltio de C_6-C_{18} y de manera preferible ariltio de C_6-C_{10} ; o aralquiltio de C_7-C_{12} , y tri-(alquil de C_1-C_8)-sililo.
- 30 Cuando Q es el radical bivalente de un bisarilo o bisheteroarilo con radicales aromáticos monocíclicos, también es posible que los sustituyentes bivalentes que han de ser unidos, en el caso de unos bisarilos con dos átomos de carbono adyacentes, particularmente en las posiciones 5,6 y/o 5',6' (anillos condensados) o en las posiciones 6,6'. Los sustituyentes bivalentes pueden ser ω,ω' -alquilenos de C_1 a C_6 , (alquilen de C_1 a C_6)-O-, (alquilen de C_1 a C_6)-N-, (alquilo de C_1-C_4)-, -O-(alquilen de C_1 a C_6)-O-, -(alquil de C_1-C_4)-N-(alquilen de C_1 a C_6)-N(alquilo de C_1-C_4)-, -O-(alquilen de C_1 a C_6)-N(alquilo de C_1-C_4)-, $-CH_2-CH=CH-$, $-O-CH=CH-$, $-S-CH=CH-$, $-N(alquil de C_1-C_4)-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=N-$, $-N=CH-CH=N-$ y $-CH=N-N=CH-$.

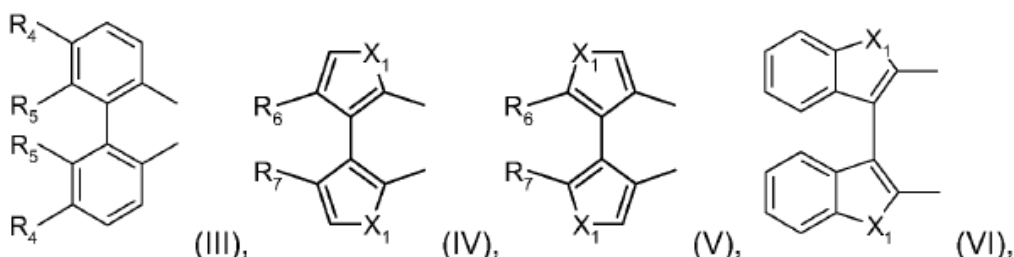
- 40 Los radicales de hidrocarburos de los sustituyentes R_x pueden a su vez estar mono- o polisustituidos, por ejemplo desde mono- a trisustituidos, de manera preferible mono- o disustituidos, por ejemplo con halógeno (F, Cl o Br, particularmente F), $-OH$, $-SH$, $-CH(O)$, $-CN$, $-NR_{001}R_{002}$, $-C(O)-O-R_{003}$, $-S(O)-O-R_{003}$, $-S(O)_2-O-R_{003}$, $-P(OR_{003})_2$, $-P(O)(OR_{003})_2$, $-C(O)-NR_{001}R_{002}$, $-S(O)-NR_{001}R_{002}$, $-S(O)_2-NR_{001}R_{002}$, $-O-(O)C-R_{004}$, $-R_{001}N-(O)C-R_{004}$, $-R_{001}N-S(O)-R_{004}$, $-R_{001}N-S(O)_2-R_{004}$, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , alquiltio de C_1-C_4 , cicloalquilo de C_5-C_6 , fenilo, bencilo, fenoxi o benciloxi, en donde R_{001} y R_{002} son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 , ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo o R_{001} y R_{002} en común son tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentano-1,5-diilo, R_{003} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_5-C_6 , fenilo o bencilo, y R_{004} es alquilo de C_1-C_{18} y de manera preferible alquilo de C_1-C_{12} , haloalquilo de C_1-C_4 , hidroxialquilo de C_1-C_4 , cicloalquilo de C_5-C_8 (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo), arilo de C_6-C_{10} (por ejemplo fenilo o naftilo) o aralquilo de C_7-C_{12} (por ejemplo bencilo).

- 50 El radical bivalente Q en la fórmula I puede consistir en unos radicales en los que dos hidrocarburos aromáticos, dos hidrocarburos heteroaromáticos o un hidrocarburo aromático y un hidrocarburo heteroaromático están unidos uno con otro. En unos hidrocarburos heteroaromáticos condensados con anillos heteroaromáticos de cinco miembros, los anillos heteroaromáticos y de manera preferible los anillos de hidrocarburos pueden estar unidos. Unos ejemplos de hidrocarburos aromáticos son en particular benceno, indeno y naftaleno. Unos ejemplos de hidrocarburos heteroaromáticos y de hidrocarburos heteroaromáticos condensados son furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, N-(alquil de C_1-C_4)-pirrol, N-(alquil de C_1-C_4)-indol, piridina, quinolina e isoquinolina.

- 55 Unos preferidos radicales Q bivalentes de bisarileno o -heteroarileno son los de las fórmulas II y IIa



en los que uno o ambos R_z son un sustituyente o una parte de un anillo condensado, y los anillos, en común con los átomos de carbono que están unidos a ellos, forman unos anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros opcionalmente condensados que están sin sustituir o bien mono- o polisustituídos. En una forma preferida de realización del invento, el radical bivalente Q en la fórmula I, como bisarilo o bisheteroarilo, corresponde a las fórmulas III, IV, V o VI



en las que

X₁ es O, S o N(alquilo de C₁-C₄);

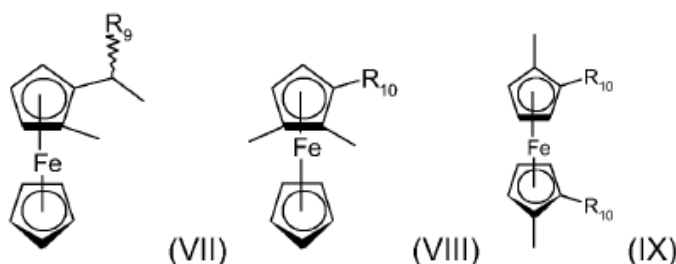
R₄, R₅, R₆ y R₇ son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₅-C₈, alcoxi de C₁-C₈, alquiltio de C₁-C₈, hidroxialquilo de C₁-C₈, hidroxialcoxi de C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₈-alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₁-C₈, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo de C₇-C₁₂, -OCF₃ o -CF₃, en donde por lo menos uno de los R₅ es un sustituyente, o

R₄ y R₅ en común son trimetileno, tetrametileno, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH-, -S-CH=CH-, N-(alquil de C₁-C₄)-CH=CH-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -N(alquil de C₁-C₄)-CH₂-CH₂-O-, o los radicales R₅ en común son alquilenos de C₁-C₆ o -O-(alquilenos de C₁-C₆)-O-. En los radicales bivalentes de las fórmulas III, IV, V y VI, otros átomos de hidrógeno adicionales pueden estar sustituidos, por ejemplo con unos radicales tales como los que se han definido para R₄, R₅, R₆ y R₇.

Los anillos aromáticos y heteroaromáticos pueden contener otros sustituyentes adicionales tales como los que se han definido más arriba.

Un subconjunto preferido es el de compuestos de la fórmula III en la que R₅ es alquilo de C₁-C₄ (por ejemplo metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo), alcoxi de C₁-C₄ (por ejemplo metoxi, etoxi, n- o i-propoxi, butoxi), hidroxialquilo de C₁-C₄ (por ejemplo hidroximetilo, hidroxietilo), hidroxialcoxi de C₂-C₄ (por ejemplo hidroxietiloxi, hidroxipropiloxi), (alcoxi de C₁-C₄)-alquilo de C₁-C₂ (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo), (alcoxi de C₁-C₄)-alcoxi de C₁-C₂ (por ejemplo metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi), trifluorometilo o trimetilsililo; R₄ y R₅ en común son trimetileno, tetrametileno, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -N(alquil de C₁-C₄)-CH₂-CH₂-O- o benceno-1,2-dioxi, o los radicales R₅ en común son alquilenos de C₂-C₆, -O-(alquilenos de C₁-C₄)-O- o -O-CF₂-O-.

En otra forma preferida de realización del invento, el radical bivalente Q en la fórmula I, como un radical ferrocenilo con un centro quiral plano, corresponde a los radicales de las fórmulas VII, VIII y IX



o como un radical ferrocenilo sin ningún centro quiral plano de la fórmula XX



en las que

- 5 R_9 es alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_5-C_8 , fenilo, bencilo o metilbencilo;
 R_{10} es vinilo, metilo, etilo, un grupo quiral unido con C que dirige a los metales de los reactivos metalantes hacia la posición orto,
o R_{10} es un grupo $-CH_2-NR_{11}R_{12}$;
10 R_9 es de manera preferible alquilo de C_1-C_4 , ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo o metilbencilo; o
 R_{11} y R_{12} son, cada uno de ellos independientemente, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_5-C_8 , arilo de C_6-C_{10} , aralquilo de C_7-C_{12} , alquilarilo de C_7-C_{12} o alquilaralquilo de C_8-C_{12} , o R_{11} y R_{12} en común son tetrametileno, pentametileno o 3-oxapentano-1,5-diilo.

R_9 es de manera más preferible metilo, etilo o fenilo.

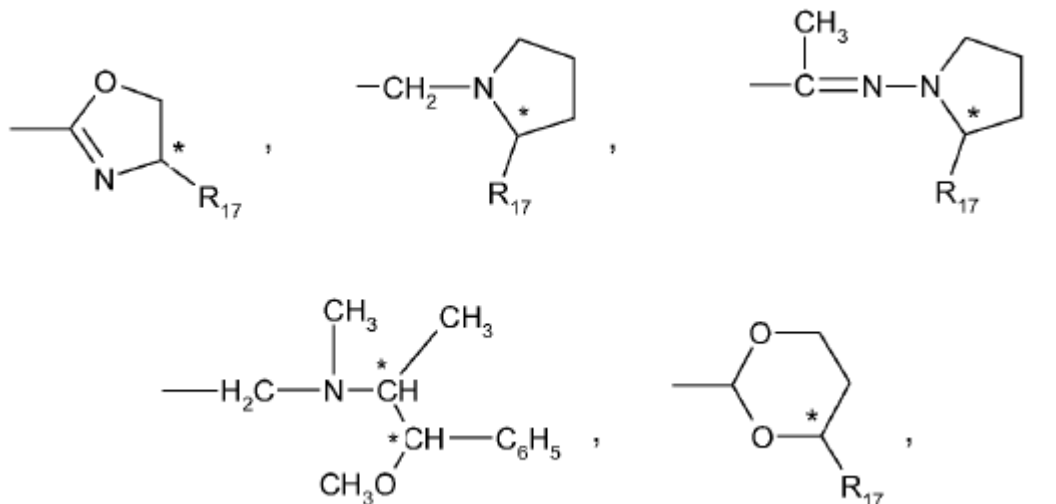
- 15 R_{11} y R_{12} son de manera preferible radicales idénticos. R_{11} y R_{12} son de manera preferible, cada uno de ellos, alquilo C_1-C_4 , ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilfenilo, metilbencilo o bencilo, o R_{11} y R_{12} en común son de manera preferible tetrametileno o 3-oxapentano-1,5-diilo. De manera más preferible, R_{11} y R_{12} son cada uno de ellos metilo o etilo.

- 20 En el grupo R_{10} quiral que dirige hacia la posición orto, el átomo quiral está unido de manera preferible en la posición 1, 2 o 3 con el enlace de ciclopentadienil- R_{10} . El grupo R_{10} puede ser radicales de cadena abierta o radicales cíclicos, siendo seleccionados los átomos entre el conjunto formado por H, C, O, S y N.

- 25 El grupo R_{10} puede corresponder, por ejemplo, a la fórmula $-HC^*R_{14}R_{15}$ (* indica el átomo asimétrico) en la que R_{14} es alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_5-C_8 (ciclohexilo), arilo de C_6-C_{10} (fenilo), aralquilo de C_7-C_{12} (bencilo) o alquilaralquilo de C_7-C_{12} (metilbencilo), R_{15} es $-OR_{16}$ o $-NR_{11}R_{12}$, R_{16} es alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_5-C_8 , fenilo o bencilo, y R_{11} y R_{12} son iguales o diferentes y son, cada uno de ellos, alquilo de C_1-C_8 , cicloalquilo de C_5-C_8 , fenilo o bencilo, o R_{11} y R_{12} en común con el átomo de nitrógeno forman un anillo de cinco a ocho miembros. R_{14} es de manera preferible alquilo de C_1-C_6 , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o fenilo. R_{16} es de manera preferible alquilo de C_1-C_4 , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo y n- o i-butilo. R_{11} y R_{12} son de manera preferible unos radicales idénticos y son de manera preferible, cada uno de ellos, alquilo de C_1-C_4 , por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y n- o i-butilo, y en común son tetrametileno, pentametileno o 3-oxa-1,5-pentileno. Unos grupos particularmente preferidos de la fórmula $-HCR_{14}R_{15}$ son 1-metoxi-et-1-ilo, 1-dimetilaminoet-1-ilo y 1-(dimetilamino)-1-fenilmetilo.
- 30

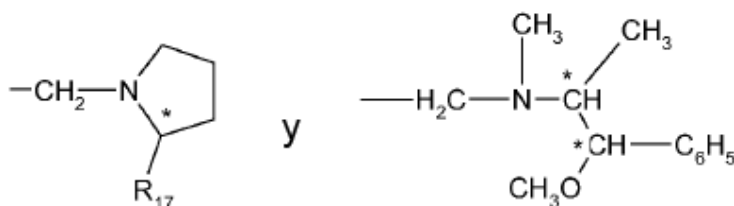
- 35 Cuando R_{10} es un radical sin ningún átomo de carbono α quiral, él está unido con el anillo de ciclopentadienilo a través de un átomo de carbono ya sea directamente o a través de un grupo de puente. El grupo de puente puede ser, por ejemplo, metileno, etileno o un grupo de imina. Unos radicales cíclicos unidos al grupo de puente son de manera preferible saturados y de manera más preferible son un N-, O- o N,O-heterocicloalquilo sustituido con alquilo de C_1-C_4 , (alquil de C_1-C_4)₂-NCH₂-, (alquil de C_1-C_4)₂NCH₂CH₂-, alcoximetilo de C_1-C_4 o alcoxi-etilo de C_1-C_4 , que

tiene un total de 5 o 6 átomos en el anillo. Unos radicales de cadena abierta están de manera preferible unidos al anillo de ciclopentadienilo a través de un grupo CH_2 y los radicales se derivan de manera preferible de unos aminoácidos o de efedrina. Unos ejemplos preferidos son:



- 5 en los que R_{17} es alquilo de C_1-C_4 , (alquil de C_1-C_4) $_2\text{NCH}_2$ -, (alquil de C_1-C_4) $_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ -, (alcoxi de C_1-C_4)-metilo o (alcoxi de C_1-C_4)-etilo. De manera más preferible R_{17} es metoximetilo o dimetilaminometilo.

Unos radicales de las fórmulas



- 10 pueden ser convertidos de una manera simple por medio de una sustitución en unos grupos $-\text{CH}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ preferidos.

En una forma de realización preferida, R_{10} es $-\text{CH}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{CHR}_9-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, vinilo, metilo o etilo, en donde R_9 es metilo, etilo o fenilo, y R_{11} y R_{12} son, cada uno de ellos, metilo o etilo.

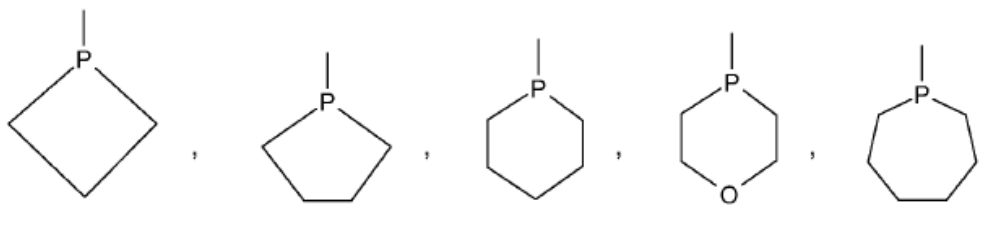
- 15 El grupo de fosfina secundaria corresponde a la fórmula $-\text{PR}_2\text{R}_3$ en la que R_2 y R_3 son, cada uno de ellos independientemente, un radical de hidrocarburo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono y está sin sustituir o sustituido con alquilo de C_1-C_6 , trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_6 , trifluorometoxi, (alquil de C_1-C_4) $_2$ amino, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$, (alquil de C_1-C_{12}) $_3\text{Si}$, halógeno y/o heteroátomos O.

- 20 R_2 y R_3 son, de manera preferible cada uno de ellos, unos radicales seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado, ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir o bien ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con uno a tres alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4 , furilo, bencilo sin sustituir o bencilo sustituido con uno a tres alquilo de C_1-C_4 o alcoxi de C_1-C_4 , y en particular fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con uno a tres F, Cl, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , fluoroalquilo de C_1-C_4 o fluoroalcoxi de C_1-C_4 .

De manera más preferible, R_2 y R_3 son, cada uno de ellos, unos radicales seleccionados entre el conjunto formado por alquilo de C_1-C_6 , ciclopentilo, ciclohexilo, furilo y fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con uno a tres F, Cl, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 y/o fluoroalquilo de C_1-C_4 .

- 25 Cuando R_2 y R_3 en el grupo $-\text{PR}_2\text{R}_3$ son diferentes, el átomo de fósforo del grupo de fosfina secundaria es otro centro quiral adicional.

El grupo de fosfina secundaria puede ser el de una fosfina secundaria cíclica, por ejemplo las de las fórmulas



que están sin sustituir o polisustituidas con alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₄-C₈, alcoxi de C₁-C₆, (alcoxi de C₁-C₄)-alquilo de C₁-C₄, fenilo, alquil de C₁-C₄- o alcoxi de C₁-C₄-fenilo, bencilo, alquil de C₁-C₄- o alcoxi de C₁-C₄-bencilo, benciloxi, alquil de C₁-C₄- o alcoxi de C₁-C₄-benciloxi o (alquiliden de C₁-C₄)-dioxi.

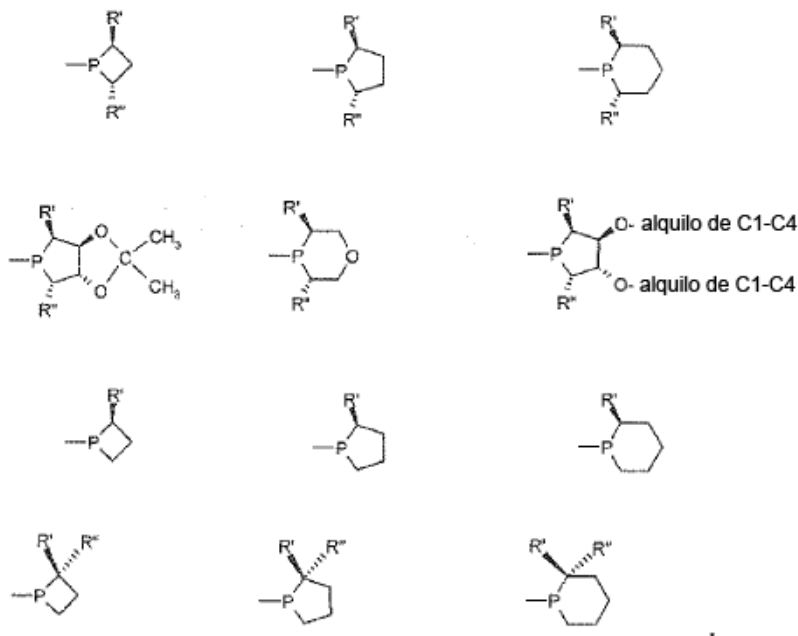
- 5 Los sustituyentes pueden estar unidos en una o ambas posiciones α con el átomo de fósforo con el fin de introducir unos átomos de carbono quirales. Los sustituyentes en una o ambas posiciones α son de manera preferible alquilo de C₁-C₄ o bencilo, por ejemplo metilo, etilo, n- o i-propilo, bencilo o -CH₂-O-alquilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-arilo de C₆-C₁₀.

- Los sustituyentes en las posiciones β, γ pueden ser, por ejemplo, alquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , benciloxi o $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(\text{alquil de } C_1-C_4)-O-$ y $-O-C(\text{alquil de } C_1-C_4)_2-O-$. Algunos ejemplos son metilo, etilo, metoxi, etoxi, $-O-CH(\text{metil})-O$ y $-O-C(\text{metil})_2-O-$.

Dependiendo del tipo de la sustitución, y del número de los sustituyentes, los radicales de fosfinas cíclicas pueden ser C-quirales, P-quirales o C- y P-quirales.

- 15 Un anillo alifático de 5 o 6 miembros o un benceno puede estar condensado con dos átomos de carbono adyacentes en los radicales de las fórmulas anteriores.

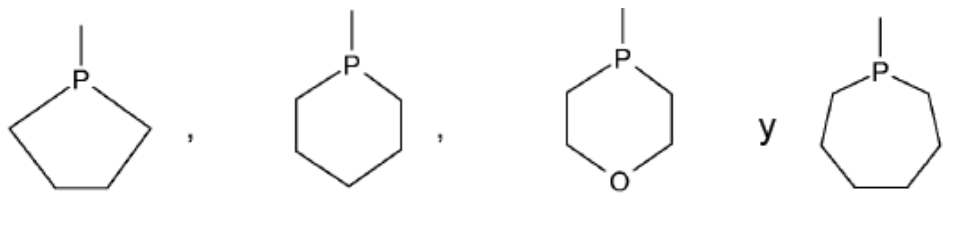
El fosfino secundario cíclico puede corresponder, por ejemplo, a las fórmulas (solamente se presenta uno de los posibles diastereoisómeros).



en las que

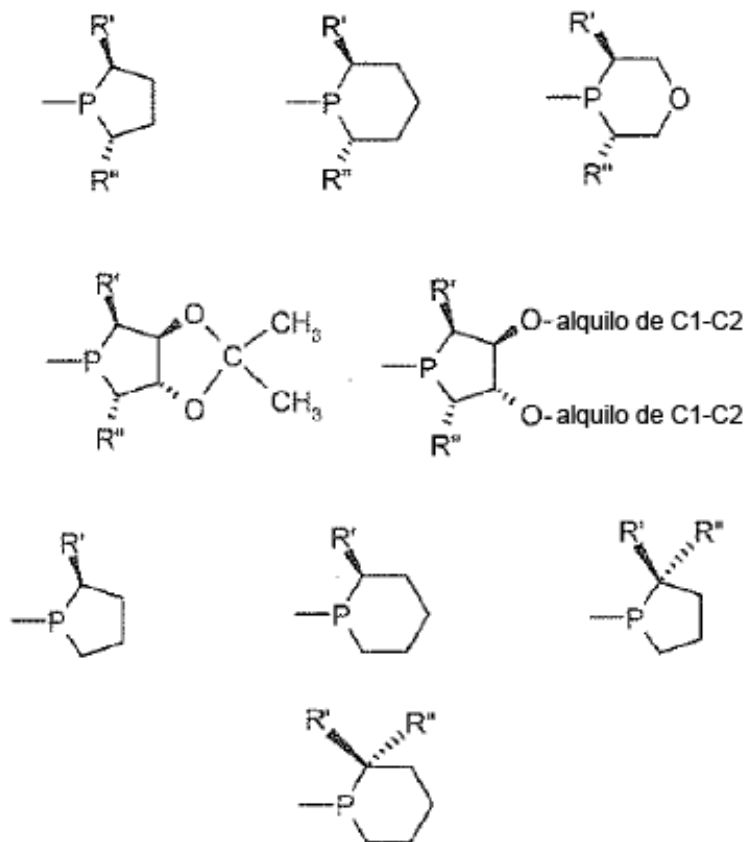
- 20 los radicales R' y R'' son cada uno de ellos alquilo de C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, n- o i-propilo, bencilo, o -CH₂-O-alquilo de C₁-C₄ o -CH₂-O-arilo de C₆-C₁₀, y R' y R'' son idénticos o diferentes uno de otro.

- En los compuestos de la fórmula I, la fosfina secundaria es de manera preferible una fosfina secundaria no cíclica seleccionada entre el conjunto formado por -P(alquilo de C₁-C₆)₂, -P(cicloalquilo de C₅-C₈)₂, -P(bicicloalquilo de C₇-C₈)₂, -P(o-furilo)₂, -P(C₆H₅)₂, -P[2-(alquil de C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[3-(alquil de C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[4-(alquil de C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[2-(alcoxi de C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[3-(alcoxi de C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[4-(alcoxi de C₁-C₆)C₆H₄]₂, -P[2-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[4-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3,5-bis(trifluorometil)C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(alquil de C₁-C₆)₂C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(alcoxi de C₁-C₆)₂C₆H₃]₂ y -P[3,5-bis(alquil de C₁-C₆)₂-4-(alcoxi de C₁-C₆)C₆H₂]₂, o una fosfina cíclica seleccionada entre el conjunto formado por



- que están sin sustituir o bien mono- o poli-sustituidas con alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, (alcoxi de C₁-C₄)-alquilo de C₁-C₂, fenilo, bencilo, benciloxi o (alquiliden de C₁-C₄)-dioxi.

- Algunos ejemplos específicos son -P(CH₃)₂, -P(i-C₃H₇)₂, -P(n-C₄H₉)₂, -P(i-C₄H₉)₂, -P(t-C₄H₉)₂, -P(C₅H₉)₂, -P(C₆H₁₁)₂, -P(norbornilo)₂, -P(o-furilo)₂, -P(C₆H₅)₂, P[2-(metil)C₆H₄]₂, P[3-(metil)C₆H₄]₂, -P[4-(metil)C₆H₄]₂, -P[2-(metoxi)C₆H₄]₂, -P[3-(metoxi)C₆H₄]₂, -P[4-(metoxi)C₆H₄]₂, -P[3-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[4-(trifluorometil)C₆H₄]₂, -P[3,5-bis(trifluorometil)-C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(metil)₂C₆H₃]₂, -P[3,5-bis(metoxi)₂C₆H₃]₂ y -P[3,5-bis(metil)₂-4-(metoxi)C₆H₂]₂, y los de las fórmulas



en las que

R' es metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, metoximetilo, etoximetilo o benciloximetilo y R'' independientemente tiene la misma definición que R' y es diferente de R'.

La cadena de carbonos de C₁-C₄ con la que la fosfina secundaria puede estar unida es de manera preferible un grupo alquileo sin sustituir o sustituido con alquilo de C₁-C₆, bencilo, fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo que tiene de 1 a 3 y de manera preferible 1 o 2 átomos de carbono. El grupo alquileo corresponde de manera preferible a la fórmula -CHR₈- en la que R₈ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, ciclohexilo o fenilo.

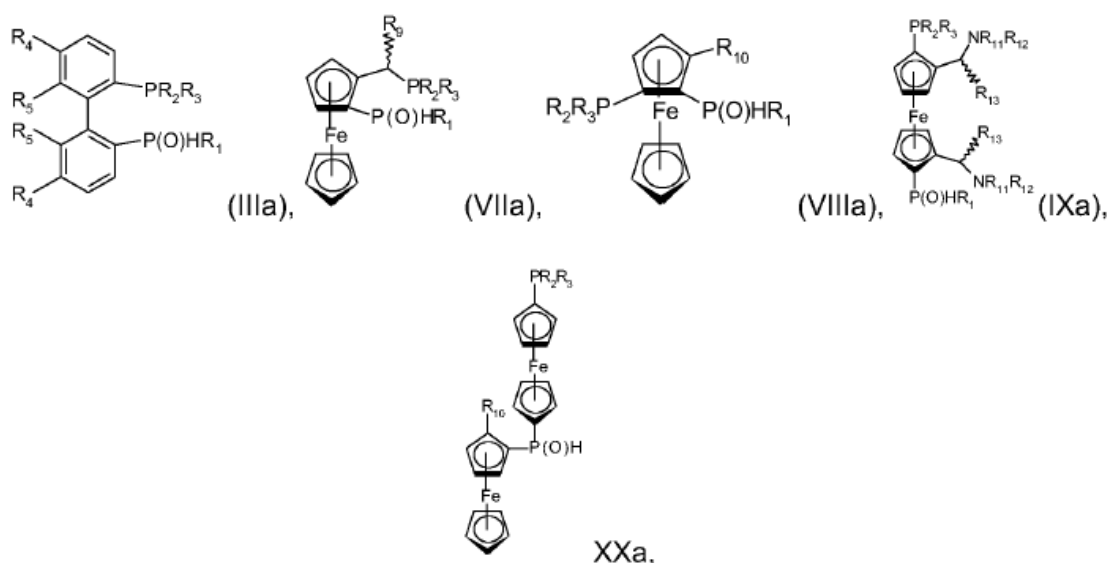
- 5 Cuando Q es una columna vertebral de ferroceno sin quiralidad, R₁ debe contener necesariamente por lo menos un centro quiral. Cuando Q es una columna vertebral de ferroceno con quiralidad, R₁ puede ser quiral.

10 Cuando R₁ es un radical de hidrocarburo o un radical de heterohidrocarburo, estos radicales tienen las mismas definiciones y preferencias que los sustituyentes más arriba definidos en el grupo de fosfina secundaria o R₂ en el grupo -PR₂R₃. R₁ se puede seleccionar entre el conjunto formado por alquilo de C₁-C₁₈ lineal o ramificado, cicloalquilo de C₅-C₁₂ o (cicloalquil de C₅-C₁₂)-CH₂- sin sustituir o sustituido con alquilo de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₆; fenilo, naftilo, furilo o bencilo, o bien fenilo, naftilo, furilo o bencilo sustituido con halógeno, alquil de C₁-C₆-trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₆, trifluorometoxi, (C₆H₅)₃Si, (alquil de C₁-C₁₂)₃Si o amino secundario. R₁ puede ser de manera preferible alquilo de C₁-C₈ y de manera más preferible alquilo de C₃-C₈, ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir, o bien ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con 1 a 3 alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄; bencilo y fenilo que están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, fluoroalquilo de C₁-C₄ o fluoroalcoxi de C₁-C₄, F y Cl. Entre los grupos alquilo de C₃-C₈ se da la preferencia a los que están ramificados en la posición α.

20 Cuando R₁ es un radical ferrocenilo, este radical puede estar sin sustituir o bien mono- o polisustituido. Este radical está de manera preferible sustituido con un grupo director hacia la posición orto en el mismo anillo de ciclopentadieno en la posición orto con respecto al P* unido. Este grupo director hacia la posición orto puede ser vinilo, metilo, etilo, un grupo quiral unido con C que dirige los metales de los reactivos de metalación hacia la posición orto, o un grupo -CH₂-NR₁₁R₁₂.

25 Este grupo director hacia la posición orto es de manera preferible un grupo quiral, por ejemplo de la fórmula -HC*R₁₄R₁₅ (* indica el átomo asimétrico) en la que R₁₄ es alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₅-C₈ (ciclohexilo), arilo de C₆-C₁₀ (fenilo), aralquilo de C₇-C₁₂ (bencilo) o alquilarilo de C₇-C₁₂ (metilbencilo), R₁₅ es -OR₁₆ o -NR₁₁R₁₂, R₁₆ es alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₅-C₈, fenilo o bencilo, y R₁₁ y R₁₂ son iguales o diferentes y son cada uno de ellos alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₅-C₈, fenilo o bencilo o R₁₁ y R₁₂ en común con el átomo de nitrógeno forman un anillo de cinco a ocho miembros. R₁₄ es de manera preferible alquilo de C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo y fenilo. R₁₆ es de manera preferible alquilo de C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo y n- o i-butilo. R₁₁ y R₁₂ son de manera preferible unos radicales idénticos y de manera preferible son en cada caso alquilo de C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y n- o i-butilo, y en común son tetrametileno, pentametileno o 3-oxa-1,5-pentileno. Unos grupos de la fórmula -HCR₁₄R₁₅ particularmente preferidos son 1-metoxi-et-1-ilo, 1-dimetilamino-et-1-ilo y 1-(dimetilamino)-1-fenilmetilo.

Un subconjunto preferido de compuestos del invento es el de los de las fórmulas IIIa, VIIa, VIIIa, IXa y XXa



35 en las que

las posiciones 3,3' y/o 4,4' en la fórmula IIIa pueden estar sustituidas con alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, trifluorometilo o trimetilsililo;

R₁ es alquilo de C₁-C₈, ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir o bien ciclopentilo o ciclohexilo sustituidos con 1 a 3 alquilo de C₁-C₄ o alcoxi de C₁-C₄, o es bencilo y fenilo que están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, fluoroalquilo de C₁-C₄ o fluoroalcoxi de C₁-C₄, F y Cl;

R₂ y R₃ son, cada uno de ellos independientemente, un radical de hidrocarburo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono y que está sin sustituir o sustituido con alquilo de C₁-C₆, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₆, trifluorometoxi, (alquil de C₁-C₄)₂amino, (C₆H₅)₃Si, (alquil de C₁-C₁₂)₂Si, halógeno y/o O;

R₄ es hidrógeno o independientemente tal como se definirá para R₅;

R₅ es alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, (alcoxi de C₁-C₄)-alquilo de C₁-C₂, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₁-C₂, trifluorometilo o trimetilsililo, o R₄ y R₅ en común son -CH=CH-CH=CH-, trimetileno, tetrametileno, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -N(metil)-CH₂-CH₂-O-; los radicales R₅ en común son alquileo de C₂-C₆, -O-(alquileo de C₁-C₄)-O- o -O-CF₂-O-; R₉ es alquilo de C₁-C₄, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilfenilo, metilbencilo o bencilo;

R₁₀ es -CH₂-NR₁₁R₁₂, -CHR₉-NR₁₁R₁₂, vinilo, metilo o etilo; y

R₁₁ y R₁₂ son unos radicales idénticos, y R₁₁ y R₁₂ son cada uno de ellos alquilo de C₁-C₄, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilfenilo, metilbencilo o bencilo, o R₁₁ y R₁₂ en común son tetrametileno o 3-oxapentano-1,5-diilo; y los R₁₃ son, en cada caso, alquilo de C₁-C₄, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilfenilo, metilbencilo o bencilo.

Un subconjunto muy particularmente preferido de compuestos del invento es el de los que tienen la fórmula VIIa.

Los compuestos del invento de la fórmula I son obtenibles de una manera simple a partir de compuestos precursores halogenados, en primer lugar por metalación del compuesto precursor, por ejemplo con un litio alquilo, luego por reacción del compuesto metalado con una dihalofosfina, una halo-monoalcoxi-fosfina o una halo-mono(dialquilamino)fosfina, y, en una última etapa por formación del grupo -P(=O)HR mediante una hidrólisis. Las reacciones se desarrollan con altos rendimientos y selectividades, y los productos de reacción procedentes de las etapas intermedias y de la etapa final pueden ser purificados - si se requiere - por unos medios simples, por ejemplo mediante unas purificaciones por recristalización y cromatografía con unas columnas aquirales, por ejemplo sobre geles de sílice como la fase sólida.

El invento proporciona además un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, que está caracterizado por que un compuesto de la fórmula X



en la que los grupos de fosfina secundaria y Q son cada uno como más arriba se han definido y Hal es Cl, Br o I, se hace reaccionar con un reactivo de metalación y después de ello con una halofosfina de la fórmula XI



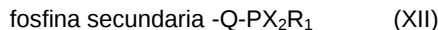
en la que

R₁ es como se ha definido en la fórmula I incluyendo las preferencias,

Hal es Cl, Br o I, y

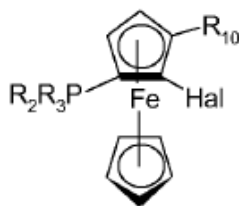
X₂ es Cl, Br, I, alcoxi de C₁-C₄ o (alquil de C₁-C₄)₂amino, y

el compuesto de la fórmula XII que se ha formado



se hidroliza con agua para dar un compuesto de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula X son conocidos o se pueden preparar por unos procedimientos conocidos o análogos. Unos ferrocenos de la fórmula XIII



(XIII)

se pueden preparar de una manera análoga a la del método que ha sido descrito por M. Steurer y colaboradores en Chem. Commun., 2005, 4929-4931, por halogenación, por ejemplo por bromación, de un ferroceno con el sustituyente R_{10} en la posición orto, por litiación del ferroceno halogenado en la posición orto con relación al halógeno haciendo reaccionar con un amiduro secundario de litio ($Li-NR_2$), y luego haciendo reaccionar el ferroceno litiado con una halofosfina $Hal-PR_2R_3$. Los compuestos en los que R_{10} es vinilo, etilo o el grupo $-CH_2-NR_{11}R_{12}$ se preparan por modificación del grupo R_{10} como un grupo quiral unido con C, que dirige los metales de los reactivos de metalación hacia la posición orto después de la halogenación, por eliminación del grupo auxiliar quiral situado junto al grupo vinilo y subsiguientemente por hidrogenación del mismo para dar el grupo etilo. El grupo $-CH_2-NR_{11}R_{12}$ se obtiene sustituyendo con $HNR_{11}R_{12}$ un grupo auxiliar quiral unido con CH_2 .

Las condiciones del procedimiento para las síntesis organometálicas son conocidas y no se describirán aquí con detalle. Se pueden obtener detalles a partir de los ejemplos.

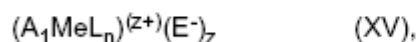
Los compuestos del invento de la fórmula I son unos ligandos para unos compuestos complejos metálicos seleccionados entre el conjunto de los metales de transición, que son unos excelentes catalizadores o compuestos precursores de catalizadores para unas síntesis asimétricas, por ejemplo para la hidrogenación asimétrica de unos compuestos orgánicos insaturados proquirales. Cuando se usan unos compuestos orgánicos insaturados proquirales, se puede inducir un exceso muy alto de isómeros ópticos en la síntesis de compuestos orgánicos, y se puede conseguir una alta conversión química en unos cortos períodos de tiempo de reacción. Las enantioselectividades y las actividades del catalizador que se pueden conseguir son excelentes. Más aun, dichos ligandos se pueden usar también en otras reacciones por adición o ciclización asimétricas.

El invento proporciona además unos compuestos complejos metálicos de metales de transición con un compuesto de la fórmula I como un ligando, en donde el metal de transición se selecciona entre Cu, Pd, Ru, Rh, Ir y Pt. Unos ejemplos de síntesis orgánicas son, al igual que unas hidrogenaciones asimétricas de compuestos orgánicos insaturados proquirales, unos acoplamientos de aminas, unas aperturas de anillos enantioselectivas y unas hidrosililaciones.

Unos metales particularmente preferidos son rutenio, rodio e iridio.

Dependiendo del número de oxidación y del número de coordinación del átomo de metal, los compuestos complejos metálicos pueden contener otros ligandos y/o aniones adicionales. Los compuestos complejos metálicos pueden ser también unos compuestos complejos metálicos catiónicos. Dichos compuestos complejos metálicos análogos y su preparación se han descrito muchas veces en la bibliografía.

Los compuestos complejos metálicos pueden corresponder, por ejemplo a las fórmulas generales XIV y XV



en las que A_1 es un compuesto de la fórmula I,

los L son unos ligandos monodentados, aniónicos o no iónicos, idénticos o diferentes, o dos L son unos ligandos bidentados, aniónicos o no iónicos, idénticos o diferentes;

n es 2, 3 o 4 cuando L es un ligando monodentado, o n es 1 o 2 cuando L es un ligando bidentado;

z es 1, 2 o 3;

Me es un metal seleccionado entre el conjunto formado por Rh, Ir y Ru; en donde el metal tiene los estados de oxidación 0, 1, 2, 3 o 4;

E^- es el anión de un ácido oxigenado o de un ácido complejo; y

los ligandos aniónicos equilibran la carga eléctrica de los estados de oxidación 1, 2, 3 o 4 del metal.

Para los compuestos de la fórmula I, se aplican las preferencias y las formas de realización más arriba descritas.

Unos ligandos no iónicos monodentados se pueden seleccionar, por ejemplo, entre el conjunto formado por las olefinas (por ejemplo etileno, propileno), los alilos (alilo, 2-metalilo), los disolventes solvatantes (nitrilos, éteres lineales o cíclicos, opcionalmente amidas y lactamas alquiladas en N, aminas, fosfinas, alcoholes, ésteres carboxílicos, ésteres sulfónicos), monóxido de nitrógeno y monóxido de carbono.

Unos ligandos aniónicos monodentados se pueden seleccionar, por ejemplo, entre el conjunto formado por halogenuro (F, Cl, Br, I), pseudohalogenuro (cianuro, cianato, isocianato) y aniones de ácidos carboxílicos, de ácidos sulfónicos y de ácidos fosfónicos (carbonato, formiato, acetato, propionato, metilsulfonato, trifluorometilsulfonato, fenilsulfonato, tosilato).

Unos ligandos no iónicos bidentados se pueden seleccionar, por ejemplo, entre el conjunto formado por las diolefinas lineales o cíclicas (por ejemplo hexadieno, ciclooctadieno, norbornadieno), los dinitrilos (malononitrilo), las carboxamidas opcionalmente alquiladas en N, las diaminas, las difosfinas, los dioles, los acetnilacetatos, los ésteres de ácidos dicarboxílicos y los ésteres de ácidos disulfónicos.

Unos ligandos aniónicos bidentados se pueden seleccionar, por ejemplo, entre el conjunto formado por los aniones de ácidos dicarboxílicos, de ácidos disulfónicos y de ácidos difosfónicos (por ejemplo de ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido metilensulfónico y ácido metilendifosfónico).

Unos compuestos complejos metálicos preferidos son también aquellos en los que E es Cl^- , Br^- , I^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3\text{C}^-$, unos tetraarilboratos, por ejemplo $\text{B}(\text{fenilo})_4^-$, $\text{B}[\text{bis}(3,5\text{-trifluorometil})\text{fenilo}]_4^-$, $\text{B}[\text{bis}(3,5\text{-dimetil})\text{fenil}]_4^-$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ y $\text{B}(4\text{-metilfenilo})_4^-$, BF_4^- , PF_6^- , SbCl_6^- , AsF_6^- o SbF_6^- .

Unos compuestos complejos metálicos especialmente preferidos, que son apropiados particularmente para hidrogenaciones, corresponden a las fórmulas XVI y XVII



en las que

A_1 es un compuesto de la fórmula I;

Me_2 es rodio o iridio;

Y es dos olefinas o un dieno;

Z es Cl, Br o I; y

E_1^- es el anión de un ácido oxigenado o de un ácido complejo.

Para los compuestos de las fórmulas I se aplican las formas de realización y las preferencias más arriba descritas.

Cuando Y es definido como una olefina, él puede ser olefinas de $\text{C}_2\text{-C}_{12}$, de manera preferible olefinas de $\text{C}_2\text{-C}_6$ y de manera más preferible olefinas de $\text{C}_2\text{-C}_4$. Unos ejemplos de ellas son propeno, but-1-eno y particularmente etileno. El dieno puede contener de 5 a 12 y de manera preferible 5 a 8 átomos de carbono, y puede ser unos dienos de cadena abierta, cíclicos o policíclicos. Los dos grupos olefínicos del dieno están unidos de manera preferible por uno o dos grupos CH_2 . Unos ejemplos de éstos son 1,3-pentadieno, ciclopentadieno, 1,5-hexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,4- o 1,5-heptadieno, 1,4- o 1,5-cicloheptadieno, 1,4- o 1,5-octadieno, 1,4- o 1,5-ciclooctadieno y norbornadieno. Y es de manera preferible dos etilenos, o bien 1,5-hexadieno, 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno.

En la fórmula XVI, Z es de manera preferible Cl o Br. Unos ejemplos de E_1 son BF_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , $\text{B}(\text{fenilo})_4^-$, $\text{B}[\text{bis}(3,5\text{-trifluorometil})\text{fenilo}]_4^-$, PF_6^- , SbCl_6^- , AsF_6^- o SbF_6^- .

Los compuestos complejos metálicos del invento se preparan por unos métodos conocidos en la bibliografía (véanse también los documentos de patente de los EE.UU. US-A-5.371.256, US-A-5.446.844, US-A-5.583.241 y la referencia de E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (coordinadores de edición), Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III [Catálisis asimétrica amplia I a III], editorial Springer, Berlín, 1999, y la bibliografía que allí se cita.

Los compuestos complejos metálicos del invento son unos catalizadores o compuestos precursores de catalizadores homogéneos que son activables en las condiciones de reacción y se pueden usar en unas reacciones por adición asimétricas para formar unos compuestos orgánicos insaturados proquirales, véase la referencia de E. Jacobsen,

- A. Pfaltz, H. Yamamoto (coordinadores de edición), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III*, editorial Springer, Berlín, 1999, y B. Cornils y colaboradores, en *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* [Catálisis homogénea aplicada con compuestos organometálicos], Volumen 1, segunda edición, editorial Wiley VCH, (2002). Otras aplicaciones más son, por ejemplo, la aminación de unos compuestos aromáticos o heteroaromáticos que contienen grupos lábiles, por ejemplo de halogenuro o sulfonato, con unas aminas primarias o secundarias con compuestos complejos de paladio o la reacción de apertura de anillo enantioselectiva de unos alcanos oxabíclicos, de manera preferible catalizada por Rh (M. Lautens y colaboradores in *Acc. Chem. Res.* Volumen 36 (2003), páginas 48-58).
- Los compuestos complejos metálicos se pueden usar, por ejemplo, para la hidrogenación asimétrica (reacción por adición de hidrógeno) de unos compuestos proquirales que tienen dobles enlaces de carbono/carbono o de carbono/heteroátomo. Dichas hidrogenaciones con compuestos complejos metálicos homogéneos solubles se describen, por ejemplo, en *Pure and Appl. Chem.*, Volumen. 68, nº 1, páginas 131-138 (1996). Unos compuestos insaturados preferidos que se han de hidrogenar contienen los grupos C=C, C=N y/o C=O. Para la hidrogenación, se da la preferencia de acuerdo con el invento al hecho de usar unos compuestos complejos metálicos de rutenio, rodio e iridio.
- El invento proporciona además el uso de los compuestos complejos metálicos del invento como catalizadores homogéneos para preparar unos compuestos orgánicos quirales mediante una reacción por adición asimétrica de hidrógeno con un doble enlace de carbonos o de carbono y un heteroátomo en compuestos orgánicos proquirales.
- Otro aspecto más del invento es un procedimiento para preparar compuestos orgánicos quirales mediante una reacción por adición asimétrica de hidrógeno con un doble enlace de carbonos o de carbono y un heteroátomo en compuestos orgánicos proquirales en la presencia de un catalizador, que está caracterizado por el hecho de que la reacción por adición se realiza en la presencia de unas cantidades catalíticas de por lo menos un compuesto complejo metálico del invento.
- Unos compuestos insaturados proquirales preferidos que se han de hidrogenar pueden contener uno o más grupos C=C, C=N y/o C=O idénticos o diferentes en unos compuestos orgánicos de cadena abierta o cíclicos, en donde los grupos C=C, C=N y/o C=O pueden ser una parte de un sistema de anillo o pueden ser unos grupos exocíclicos. Los compuestos insaturados proquirales pueden ser alquenos, cicloalquenos, heterocicloalquenos, y también cetonas de cadena abierta o cíclicas, α,β -dicetonas, ácidos α - o β -cetocarboxílicos y sus α,β -cetoacetales o -cetales, ésteres y amidas, cetiminas y cetohidrazonas. Los alquenos, cicloalquenos y heterocicloalquenos también incluyen unas enamidas.
- El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo a unas temperaturas bajas o elevadas, por ejemplo a unas temperaturas de -20 a 150°C, de manera preferible de -10 a 100°C, y de manera más preferible de 10 a 80°C. Los rendimientos ópticos son generalmente mejores a una temperatura relativamente baja que a unas temperaturas relativamente altas.
- El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo a una presión normal o a una presión elevada. La presión puede ser, por ejemplo, de 10^5 a 2×10^7 Pa (pascales). Las hidrogenaciones se pueden llevar a cabo a una presión normal o a una presión elevada.
- Los catalizadores se usan de manera preferible en unas proporciones de 0,00001 a 10 % en moles, de manera más preferible de 0,00001 a 5 % en moles y de manera especialmente preferible de 0,00001 a 2 % en moles, basadas en el compuesto que se ha de hidrogenar.
- La preparación de los ligandos y catalizadores y la hidrogenación se pueden llevar a cabo sin o en la presencia de un disolvente inerte, en cuyo caso se puede(n) usar un único disolvente o unas mezclas de disolventes. Unos disolventes apropiados son, por ejemplo, unos hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos (pentano, hexano, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), unos halohidrocarburos alifáticos (cloruro de metileno, cloroformo, di- y tetracloroetano), unos nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo), unos éteres (dietil éter, dibutil éter, t-butil metil éter, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de di(etilenglicol), tetrahidrofurano, dioxano, éter monometílico o éter monoetílico de di(etilenglicol)), unas cetonas (acetona, metil isobutil cetona), unos ésteres de ácidos carboxílicos y unas lactonas (acetato de etilo o acetato de metilo, valerolactona), unas lactamas sustituidas en N (N-metil-pirrolidona), unas carboxamidas (dimetilacetamida, dimetilformamida), unas ureas acíclicas (dimetil-imidazolina), y unos sulfóxidos y unas sulfonas (dimetil sulfóxido, dimetil sulfona, tetrametilen sulfóxido, tetrametilen sulfona) y unos alcoholes opcionalmente fluorados (metanol, etanol, propanol, butanol, éter monometílico de etilen glicol, éter monoetílico de etilen glicol, éter monometílico de di(etilenglicol), 1,1,1-trifluoro-etanol) y agua. Unos disolventes apropiados son también unos ácidos carboxílicos de bajo peso molecular, por ejemplo ácido acético.

Las reacciones se pueden llevar a cabo en la presencia de unos catalizadores concomitantes, por ejemplo unos halogenuros de amonio cuaternario (cloruro, bromuro o yoduro de tetrabutil-amonio) o unos ácidos próticos, por ejemplo unos ácidos inorgánicos, tales como HCl, o unos ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido trifluoroacético, o unas mezclas de dichos halogenuros y ácidos (véanse, por ejemplo, los documentos US-A-5.371.256, US-A-5.446.844 y US-A-5.583.241 y EP-A-0 691 949). La presencia de catalizadores fluorados, por ejemplo de 1,1,1-trifluoro-etanol, puede también favorecer a la reacción catalítica. La reacción por adición de unas bases, por ejemplo aminas terciarias o fosfinas, hidróxidos de metales alcalinos, amidas secundarias, alcóxidos, carbonatos e hidrógenocarbonatos puede ser también ventajosa. La selección de un catalizador concomitante está guiada principalmente por el metal que está presente en el compuesto complejo metálico y en el sustrato. En la hidrogenación de cetiminas proquirales, se ha encontrado que es útil el uso de unos compuestos complejos de iridio en combinación con unos yoduros de tetra-(alquil de C₁-C₄)-amonio y unos ácidos inorgánicos, de manera preferible HI.

Los compuestos complejos metálicos que se usan como catalizadores pueden ser añadidos como unos compuestos aislados preparados por separado, o sino formados in situ antes de la reacción y luego mezclados con el sustrato que se ha de hidrogenar. Puede ser ventajoso añadir adicionalmente unos ligandos en la reacción usando unos compuestos metálicos aislados, o usar un exceso de los ligandos en la preparación in situ. El exceso puede ser, por ejemplo, de 1 a 6 moles, y de manera preferible de 1 a 2 moles, basado en el compuesto metálico que se ha usado para la preparación.

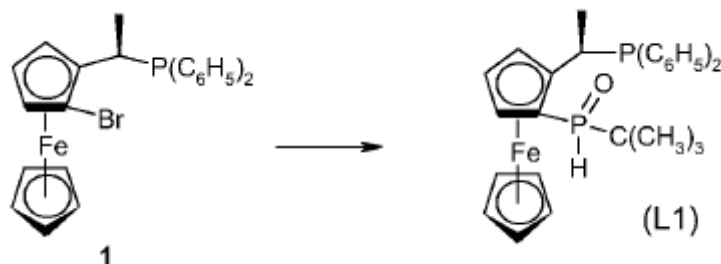
El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo generalmente de una manera tal que se carga inicialmente el catalizador y luego se añaden el sustrato, opcionalmente un agente adyuvante de la reacción y el compuesto que se ha de añadir, y luego se inicia la reacción. Unos compuestos gaseosos que se han de añadir, por ejemplo, hidrógeno, se inyectan de manera preferible bajo presión. El procedimiento se puede llevar a cabo de una manera continua o discontinua (por tandas) en diversos tipos de reactores.

Los compuestos orgánicos quirales preparables de acuerdo con el invento, son unas sustancias activas o unos compuestos intermedios para preparar dichas sustancias, especialmente en el sector de la preparación de aromas y agentes saboreantes, farmacéuticos y agroquímicos.

Los Ejemplos que siguen ilustran el invento. Todas las reacciones se llevan a cabo con la exclusión de aire bajo argón y con unos disolventes desgasificados.

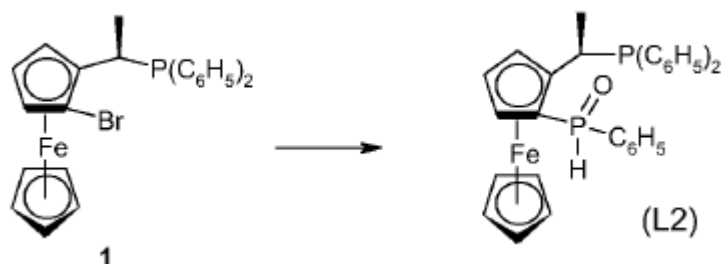
A) Preparación de ligandos

Ejemplo A1: Preparación del ligando L1

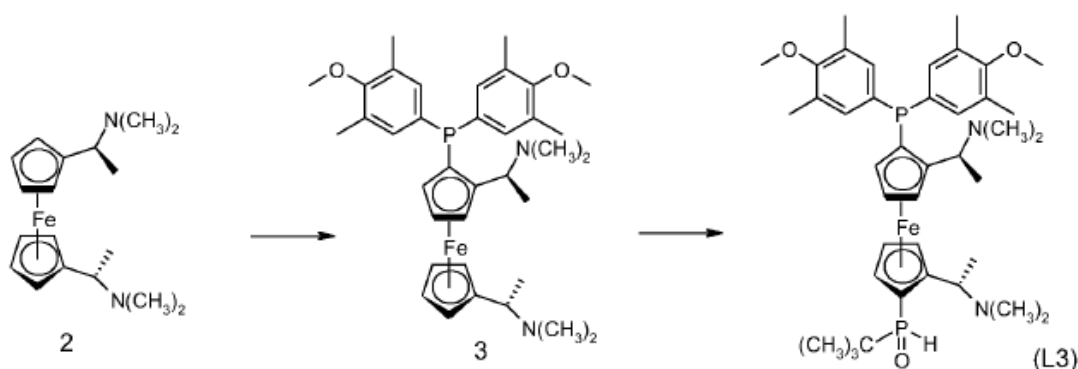


La síntesis del compuesto 1 se describe en la bibliografía: P. Barbaro y colaboradores. Tetrahedron Letter 44 (2003) 8279-8283.

1,93 ml (3,1 mmol) de una solución 1,6 molar de n-butil-Li (n-Bu-Li) en hexano se añaden lentamente gota a gota a -25°C a una solución de 1,42 g (3 mmol) del compuesto 1 en 10 ml de dietil éter (DEE). Después de haber agitado a -25 °C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría a -78°C, y se añade lentamente una solución de 3,3 mmol de dicloro-t-butilfosfina en 20 ml de DEE. Después de haber agitado a -78°C durante 10 minutos, el baño de enfriamiento se retira y se deja que la temperatura de la mezcla suba hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reúne subsiguientemente con 30 ml de agua desgasificada y se extrae con DEE. Las fases orgánicas se recogen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purifica por cromatografía (en gel de sílice 60, con el eluyente = acetato de etilo [EA]). El ligando L1 se obtiene como un diastereoisómero puro y como un material sólido de color amarillo en un rendimiento de 81 %. ³¹P RMN (acetona-d₆, 161,97 MHz): δ 32,6 (s), 4,8 (s), ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) señales características: 7,51-7,01 (m, 10H), 6,20 (d, ¹J_{PH} = 460 Hz, PH), 4,48 (s, 2H), 4,37 (s, 5H), 4,24 (s, 1 H), 3,88-3,74 (m, 1 H), 1,51 (m, 3H), 1,13 (d, 9H),

Ejemplo A2: Preparación del ligando L2

El proceso es análogo al del Ejemplo A1, excepto que se usa diclorofenilfosfina en vez de dicloro-*t*-butilfosfina. El ligando L2 se obtiene como un diastereoisómero puro y como un material sólido de color amarillo en un rendimiento de 61 %. ^{31}P RMN (CDCl_3 , 161, 97 MHz): δ 14,6 (s), 6,4 (s), ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: 7,74-6,93 (m, 15H), 6,37 (d, $^1J_{\text{PH}} = 495$ Hz, PH), 4,44 (s, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 4,27 (s, 5H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,53 (s, 1 H), 1,53 (m, 3H),

Ejemplo A3: Preparación del ligando L3

La síntesis del compuesto 2 se ha descrito en el documento de solicitud de patente internacional WO 96/16971,

a) Preparación del compuesto 3

12,1 ml (15,7 mmol) de una solución 1,3 molar de butil secundario-Li (*s*-BuLi) en ciclohexano se añaden gota a gota lentamente mediando enfriamiento con hielo y agitación a 5,0 g (13 mmol) del compuesto 2 (en la configuración *S,S'*) en 30 ml de terc.-butil metil éter (TBME) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda de 2°C. La mezcla de reacción se agita adicionalmente a 0°C durante 1,5 horas y luego se añaden gota a gota 5,3 g (15,7 mmol) de cloruro de bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfina a la suspensión de color rojo-anaranjado durante 15 minutos. Después de haber agitado ulteriormente a 0°C durante una hora, se retira el enfriamiento. Se deja que la mezcla de reacción se caliente lentamente hasta la temperatura ambiente y se agita durante otra 1 hora, y luego se reúne con 10 ml de agua. La mezcla se extrae en primer lugar con EA y luego con TBME. Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por destilación por completo bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purifica por cromatografía (en gel de sílice 60, con el eluyente = una mezcla 2:1 de heptano y EA con 2 % de trietilamina). El compuesto puro 3 se obtiene como un material sólido de color amarillo con un rendimiento de 67 %, ^{31}P RMN (C_6D_6 , 121 MHz): δ -23,5 (s), ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 7,60 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 4,37 (m, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,14 (m, 1 H), 4,02 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 1 H), 2,78 (q, 1 H), 2,17 (s, 6H), 2,12 (s, 6H), 2,02 (s, 6H), 1,94 (s, 6H), 1,20 (m, 6H),

b) Preparación del ligando L3

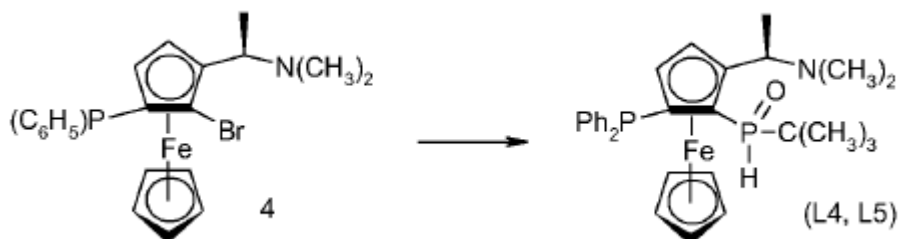
2,4 ml de una solución 1,3 molar de *s*-BuLi en ciclohexano se añaden gota a gota a -20°C con agitación a una solución de 1,6 g (2,5 mmol) del compuesto 3 en 20 ml de TBME, y subsiguientemente la mezcla de reacción se agita de modo adicional a esta temperatura durante 1,5 horas. La solución de color rojo-anaranjado se enfría luego a -78°C, y se añade lentamente gota a gota una solución de 0,8 g (5 mmol) de *t*-butildiclorofosfina. La mezcla se agita a -78°C durante una hora más, luego el baño de enfriamiento se retira y se deja la mezcla se caliente a la

temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reúne con 10 ml de agua, se neutraliza con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con TBME. Las fases orgánicas se recogen y se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por destilación por completo bajo una presión reducida en un evaporador rotatorio. El producto bruto de color anaranjado sólido (1,9 g) se purifica por cromatografía (en gel de sílice 60, con el eluyente = una mezcla 1:1 de heptano y EA con 1 % de trietilamina). El compuesto L3 puro se obtiene como un material sólido de color amarillo con un rendimiento de 66 %.

^{31}P RMN (C_6D_6 , 121 MHz): δ +35,6 (s), -24,8 (s),

^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 7,67 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,12 (d, $^1J_{\text{PH}} = 465$ Hz, 1 H), 5,21 (m, 1H), 4,79 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,31-4,09 (m, 2H), 3,63 (m, 1 H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,12 (s, 6H), 2,01 (s, 6H), 1,94 (s, 6H), 1,30 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 0,99 (d, 9H),

Ejemplo A4: Preparación de los ligandos L4 y L5



a) Preparación del compuesto 4

12,9 ml (75,9 mmol, 3,0 equivalentes) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina se disuelven en 100 ml de tetrahidrofurano (THF) absoluto y se enfrían a 0°C. Se añaden gota a gota 45,8 ml (73,4 mmol, 2,9 equivalentes) de una solución de n-Bu-Li (1,6 M en hexano). Subsiguientemente, la mezcla se agita a 0°C durante una hora (solución A).

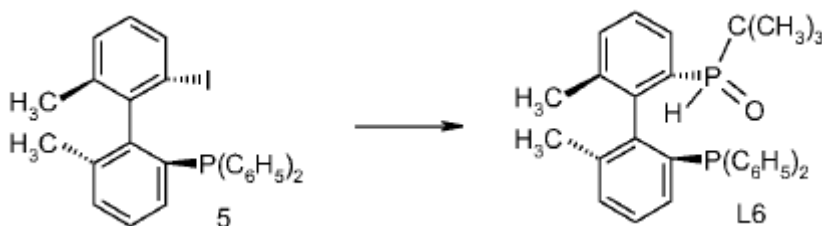
8,50 g (25,3 mmol, 1,0 equivalente) del compuesto 1 se disuelven en 70 ml de THF absoluto y se enfrían a -70°C (solución B). La solución A se añade gota a gota a la solución B con agitación durante 30 minutos, en el curso de los cuales se asegura de que la temperatura no supere los -30°C. Luego la mezcla se agita adicionalmente durante 1,5 horas, en el curso de las cuales la temperatura se mantenga a -35°C. Después de esto, la mezcla de reacción se enfría a -78°C, y se añaden 6,1 ml (32,9 mmol, 1,3 equivalentes) de cloruro de difenilfosfina. Se deja que la temperatura suba lentamente hasta -25°C con agitación en el transcurso de 1,5 horas. Luego la mezcla de reacción se reúne con 100 ml de agua. La mezcla se extrae con TBME. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se liberan del disolvente en un evaporador rotatorio. El resultante aceite de color pardo se purifica por cromatografía (en gel de sílice 60, con el eluyente = acetona). El producto cromatografiado se obtiene en un rendimiento virtualmente cuantitativo. La recrystalización en metanol da lugar al compuesto 4 como un material sólido de color amarillo-anaranjado en un rendimiento de 73 %. ^{31}P RMN (C_6D_6 , 121 MHz): δ -18,2 (s), ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 7,66 - 6,90 (10 aromático H), 4,03 (s, 5H), 3,96 (m, 1H), 3,90 (q, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,31 (d, 3H)

b) Preparación de los ligandos L4 y L5 diastereoisómeros

1,5 ml de una solución 1,6 molar de n-Bu-Li en hexano se añaden gota a gota a 0°C con agitación a una solución de 1,0 g (1,9 mmol) del compuesto 4 en 20 ml de TBME, y la mezcla de reacción se agita subsiguientemente de modo adicional a esta temperatura durante otras 2 horas. Luego la solución de color rojo-anaranjado se enfría a -78°C y se añade gota a gota lentamente una solución de 0,6 g (3,8 mmol) de t-butildiclorofosfina. La mezcla se agita a -78°C durante otra hora. El baño de enfriamiento se retira luego y se deja que la temperatura suba hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reúne con 10 ml de agua, se neutraliza con una solución no saturada de NaHCO_3 y se extrae con TBME. Las fases orgánicas se recogen y se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación por completo bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. El resultante producto bruto de color anaranjado sólido (1,2 g) contiene dos diastereoisómeros. Éstos se separan mediante cromatografía (en gel de sílice 60, con el eluyente = mezcla 2:1 de heptano y EA con 1 % de trietilamina). La primera fracción proporciona 266 mg del primer ligando diastereoisómero L4 (material sólido de color amarillo, rendimiento 27 %), y la segunda fracción mayor proporciona 560 mg del segundo diastereoisómero L5 (material sólido de color amarillo, rendimiento 55 %).

Ligando L4: ^{31}P RMN (CD_3OD 121 MHz): δ +47,8, -22,2, ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz) señales características: 7,69 - 7,12 (diversas señales, 10 H), 7,0 (d, $^1J_{\text{PH}} = 470$ Hz, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 4,07 (s, 5H), 2,09 (s, 6H), 1,33 (d, 3H), 1,05 (d, 9H), Ligando L5: ^{31}P RMN (CD_3OD 121 MHz): δ +48,5 (d), -24,9 (d), ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz) señales características: 7,65 - 7,12 (diversas señales, 10 H), 7,73 (d de d, $^1J_{\text{PH}} = 472$ Hz, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,05 (s, 5H), 2,12 (s, 6H), 1,29 (d, 3H), 1,03 (d, 9H),

Ejemplo A5: Preparación del ligando L6



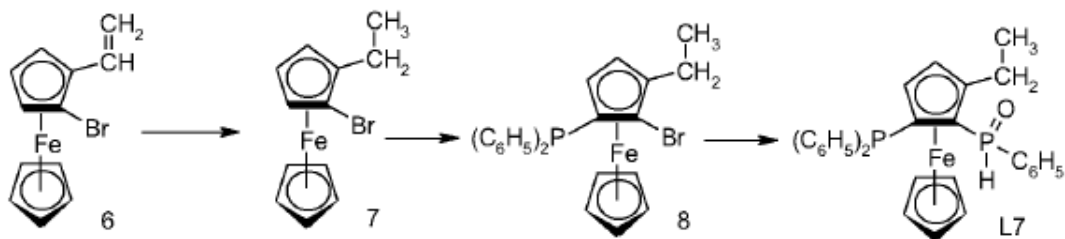
a) Preparación del compuesto 5

La preparación del compuesto 5 ha sido descrita por M. Cereghetti y colaboradores, en Tetrahedron Letter 37 (1996) 5347-5350.

b) Preparación del ligando L6

0,75 ml (1,2 mmol) de n-Bu-Li (1,6 M en hexano) se añaden gota a gota a -78°C con agitación a una solución de 500 mg (1 mmol) del compuesto 5 en 15 ml de TBME. Después de haber agitado a 78°C durante 1 hora, se añaden 320 mg (2 mmol) de t-butildiclorofosfina. Después de 2 horas, el enfriamiento se retira y se deja que la temperatura suba hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reúne con 10 ml de agua y se extrae con TBME. Las fases orgánicas se recogen, se lavan con una solución acuosa de NaHCO_3 y luego con una solución de NaCl, y se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por destilación por completo en un evaporador rotatorio. El producto bruto contiene el producto deseado como una mezcla de 2 diastereoisómeros en una relación de aproximadamente 5:2 (rendimiento bruto 77 %). Éstos se pueden separar mediante cromatografía en columna (en gel de sílice 60, eluyente = primero una mezcla 1:2 de EA y heptano, luego una mezcla 1:1 y finalmente sólo EA). El diastereoisómero obtenido en una cantidad mayor es citado como el ligando L6, el cual se eluye antes que el diastereoisómero presente en una menor cantidad (ambos son unos materiales sólidos de color blanco). Ligando L6: ^{31}P RMN (C_6D_6 , 121 MHz): δ +36,5, -16,0, ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 8,02 - 6,88 (16 arom, H), 6,98 (d, $^1J_{\text{PH}} = 461$ Hz, 1 H), 1,81 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,96 (s, 9H),

Ejemplo A6: Preparación del ligando L7



a) Preparación del compuesto 6

5,21 g del compuesto 1 (15,5 mmol) en 30 ml de anhídrido de ácido acético se calientan a 135°C con agitación durante 4 horas. Después de haberla enfriado, la mezcla se extrae con una mezcla de agua y tolueno. Las fases orgánicas se recogen y se secan sobre sulfato de sodio, y los disolventes se separan por destilación por completo en un evaporador rotatorio bajo presión reducida (20 torr). Luego el producto bruto se purifica por cromatografía (en gel de sílice 60, con el eluyente = heptano). El compuesto 6 se obtiene como un aceite de color rojo-pardo en un rendimiento de 80 %, ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 6,89 (m, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 5,08 (m, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 3,94 (s, 5H), 3,80 (m, 1 H),

b) Preparación del compuesto 7

Una solución de 7,1 g (24,4 mmol) del compuesto 6 en 35 ml de THF se agita intensamente en la presencia de 0,7 g de un catalizador (5% de Rh/C, de Engelhard) en una atmósfera de hidrógeno (a presión normal) hasta que ya no se consuma ninguna cantidad adicional de hidrógeno. Luego la mezcla de reacción se coloca bajo argón y el catalizador se separa por filtración. Después de haber lavado con una pequeña cantidad de THF, el material filtrado se libera del disolvente por completo en un evaporador rotatorio. El compuesto 8 se obtiene en un rendimiento

cuantitativo en forma de un aceite de color anaranjado pardo. ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 4,24 (m, 1 H), 3,96 (s, 5H), 3,77 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 1,05 (t, 3H),

c) Preparación del compuesto 8

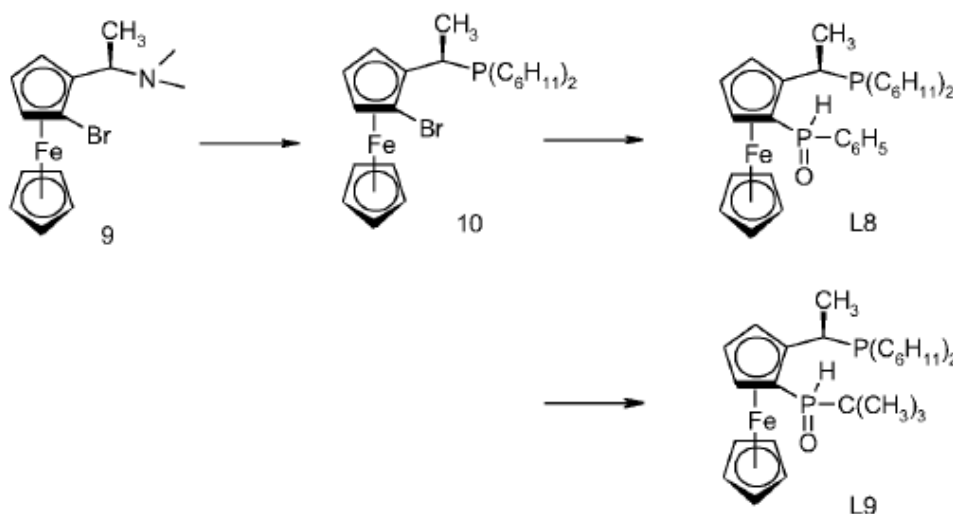
1,74 ml (10,2 mmol, 3,0 equivalentes) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina se disuelven en 20 ml de THF absoluto y se enfrían a 0°C . Se añaden gota a gota 6,2 ml (9,9 mmol, 2,9 equivalentes) de una solución de n-Bu-Li (1,6 M en hexano). Subsiguientemente la mezcla se agita a 0°C durante una hora (solución A).

1,0 g (3,41 mmol, 1,0 equivalente) del compuesto 7 se disuelven en 10 ml de THF absoluto y se enfrían a -70°C (solución B). La solución A se añade gota a gota a la solución B durante 30 minutos, en el curso de los cuales se asegura de que la temperatura no supere los -30°C . Luego la mezcla se agita durante 4 horas, en el curso de las cuales la temperatura se mantiene entre -40°C y -30°C . La mezcla de reacción se enfría a -78°C , y se añaden 0,82 ml (4,44 mmol, 1,3 equivalentes) de cloruro de difenilfosfina. Se permite que la temperatura suba lentamente hasta -25°C con agitación en el transcurso de 1,5 horas. La mezcla de reacción se reúne luego con 20 ml de agua. Después de haber añadido una poca cantidad de una solución saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrae con DEE y cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se liberan del disolvente en un evaporador rotatorio. El resultante aceite de color pardo se purifica por cromatografía (en gel de sílice 60, con los eluyentes = en primer lugar una mezcla 20:1 de heptano y EA y luego una mezcla 10:1 de heptano y EA). El compuesto 8 se obtiene como un material sólido de color pardo con un rendimiento de 62 %. ^{31}P RMN (C_6D_6 , 121 MHz): δ -18,2 (s), ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 7,62 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,1 - 6,9 (m, 6H), 3,99 (s, 5H), 3,94 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 2,47 - 2,26 (m, 2H), 1,07 (t, 3H),

d) Preparación del ligando L7

0,31 ml (0,50 mmol) de una solución 1,6 molar de n-Bu-Li en hexano se añaden gota a gota lentamente a -30°C a una solución de 200 mg (0,419 mmol) del compuesto 8 en 10 ml de TBME. Después de haber agitado a -30°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a -78°C , y se añaden lentamente 0,11 ml (0,84 mmol) de diclorofenilfosfina. Después de haber agitado a -78°C durante 20 minutos, el baño de enfriamiento se retira y se permite que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se reúne subsiguientemente con 10 ml de agua desgasificada, el pH se ajusta a 7-8 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y luego la mezcla se extrae con EA. Las fases orgánicas se recogen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. El producto bruto se purifica por cromatografía (en gel de sílice 60, con unos eluyentes = crecientemente polares: en primer lugar una mezcla 1:3 de EA y heptano, luego una mezcla 1:1 de EA y heptano y finalmente EA puro). El ligando L7 se obtiene como un diastereoisómero puro y como un material sólido de color amarillo en un rendimiento de 45 %, ^{31}P RMN (C_6D_6 , 121 MHz): δ +13,4 (d), -24,0 (d), ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 8,82 y 7,73 (d de d, $^1J_{\text{PH}}$ = 489 Hz, 1 H), 7,60 - 6,80 (15 H aromático), 4,31 (s, 5H), 4,22 (m, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 2,84 (m, 2H), 0,97 (t, 3H),

Ejemplos A7 y A8: Preparación de los ligandos L8 y L9



El compuesto 9 (1-[(dimetilamino)et-1-il]-2-bromo-ferroceno) se prepara tal como se ha descrito en la bibliografía: J.W, Han y colaboradores, Helv, Chim, Acta, 85 (2002) 3848-3854,

a) Preparación del compuesto 10

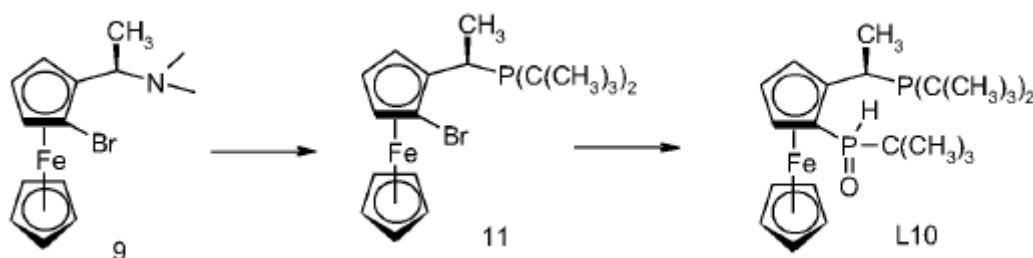
10 g (29,8 mmol) del compuesto 9 y 7,22 ml (35,7 mmol) de dicitclohexilfosfina se agitan en 40 ml de ácido acético a 85°C durante 15 horas y luego a 100°C durante 5 horas. Después de haber enfriado, la solución de color rojo-pardo se extrae con agua y tolueno, y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y tolueno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación en un evaporador rotatorio. Después de una purificación por cromatografía utilizando una corta columna (en 150 g de gel de sílice 60, con el eluyente = acetato de etilo EA) se obtiene el deseado producto 10 de color rojo-pardo en un rendimiento de 95 %, ³¹P RMN (C₆D₆, 121 MHz): δ +22,5 (s), ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz): δ 4,29 (m, 1 H), 4,02 (s, 5H), 3,89 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,105 (q, 1 H), 1,57 (d de d, 3H), 2,0 - 1,0 (m, 22H),

b) Preparación del compuesto L8:

4,3 ml (6,77 mmol) de n-BuLi (1,6 M en hexano) se añaden gota a gota a 0°C a una suspensión de 3,01 g (6,15 mmol) del compuesto 10 en 30 ml de dietil éter. La resultante solución de color rojo-pardo se agita adicionalmente a 0°C durante 30 min antes de ser enfriada a -70°C. Se añaden luego 0,92 ml (6,7 mmol) de P,P-diclorofenilfosfina. El enfriamiento se retira y la resultante suspensión de color pardo-anaranjado claro se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidroliza luego con 20 ml de agua y luego se extrae con agua y cloruro de metileno. la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación en un evaporador rotatorio. El producto bruto se puede purificar por cromatografía (en gel de sílice 60; con el eluyente = una mezcla 1:1 de EA y heptano en la presencia de 0,4 % de trietilamina). El deseado producto L8 se obtiene como un material sólido firme de color pardo claro (rendimiento 40 %), ³¹P RMN (C₆D₆, 121 MHz): δ +14,99 (d, Jpp= 30 Hz), +13,95 (d, Jpp= 30 Hz), ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz): δ 9,45 y 7,82 (dos d, 1 H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,15-7,02 (m, 3H), 4,29 (s, 5H), 4,14 (s, 1 H), 3,93 (q, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 1,52 (d de d, 3H), 2,0 - 1,0 (m, 22H).

c) Preparación del compuesto L9:

4,3 ml (6,77 mmol) de n-BuLi (1,6 M en hexano) se añaden gota a gota a 0°C a una suspensión de 3,0 g (6,13 mmol) del compuesto 10 en 15 ml de dietil éter. La resultante solución de color rojo-pardo se agita adicionalmente a 0°C durante 30 min antes de ser enfriada a -70°C. Se añade luego una solución de 1,07 g (6,7 mmol) de P,P-dicloro-terc.-butilfosfina en 5 ml de dietil éter (DEE). El enfriamiento se retira y la resultante suspensión espesa de color anaranjado-rojo se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se hidroliza con 20 ml de agua, y subsiguientemente se extrae con agua, con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación en un evaporador rotatorio. El producto bruto se puede purificar por cromatografía (en gel de sílice 60; con el eluyente = EA con 0,4 % de trietilamina). El deseado producto L9 se obtiene como un material sólido de color amarillo, anaranjado y pardo sólido (rendimiento 64 %), ³¹P RMN (C₆D₆, 121 MHz): δ +34,99 (d, Jpp= 28 Hz), +12,81 (d, Jpp= 28 Hz), ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) señales características: δ 8,34 y 6,82 (dos d, 1 H), 4,40 (s, 5H), 4,28 (m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,48 (q de d, 1 H), 1,47 (d de d, 3H), 1,24 y 1,18 (s, 9H), 2,0 - 1,0 (m, 22H),

Ejemplo A9: Preparación del ligando L10

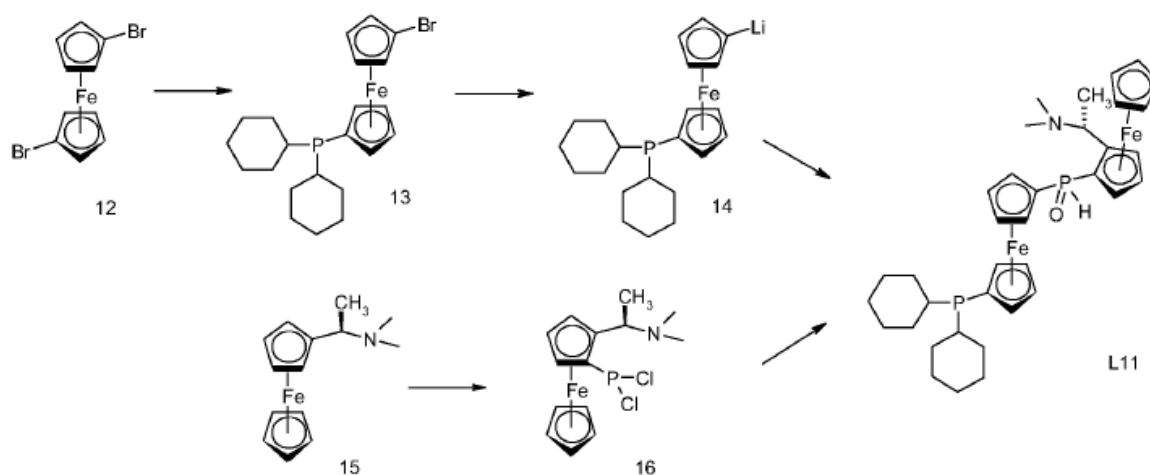
a) Preparación del compuesto 11

5 g (14,9 mmol) del compuesto 9 en 23,8 g de una solución al 10 % de di-terc.-butilfosfina en ácido acético se agitan a 105°C durante 7,5 horas. Después de haber enfriado, la solución de color rojo-pardo se extrae con agua y tolueno, y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y cloruro de metileno. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por destilación en un evaporador rotatorio. Después de una purificación por cromatografía usando una corta columna (en 150 g de gel de sílice 60; con el eluyente = EA con 1 % de trietilamina), se obtiene el deseado producto 11 de color rojo-pardo en un rendimiento de 70 %, ³¹P RMN (C₆D₆, 121 MHz): δ +47,23 (s), ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) señales características: 4,31 (m, 1 H), 3,99 (s, 5H), 3,83 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,19 (q, 1 H), 1,73 (d de d, 3H), 1,34 (d, 9H), 1,15 (d, 9H),

b) Preparación del compuesto L10:

3,2 ml (5,11 mmol) de n-BuLi (1,6 M en hexano) se añaden gota a gota a 0°C a una solución de 2,03 g (4,64 mmol) del compuesto 11 en 20 ml de dietil éter (DEE). La resultante suspensión de color rojo-anaranjado se agita adicionalmente a 0°C durante 1,5 horas antes de ser enfriada a -70°C. Se añade luego una solución de 0,81 g (6,7 mmol) de P,P-dicloro-terc.-butilfosfina en 5 ml de DEE. El enfriamiento se retira y la resultante suspensión de color anaranjado se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidroliza luego por adición de 20 ml de agua y se extrae subsiguientemente con NaOH 0,05 N y cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación en un evaporador rotatorio. El producto bruto se puede purificar por cromatografía (en gel de sílice 60; con el eluyente = EA con 0,4 % de trietilamina). El deseado producto L10 se obtiene como un aceite casi sólido de color rojo-anaranjado (rendimiento 85 %), ³¹P RMN (C₆D₆, 121 MHz): δ +44,83 (d, JPP= 39 Hz), +35,01 (d, Jpp= 39 Hz), ¹H RMN (C₆D₆, 300 MHz) señales características: δ 8,51 y 6,96 (dos d, 1H), 4,35 (s, 5H), 4,19 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,99 (m, 1H), 1,75 (d de d, 3H), 1,36 y 1,32 (dos s, 9H), 1,22 y 1,16 (dos s, 9H), 1,12 y 1,09 (dos s, 9H),

Ejemplo A10: Preparación del ligando L11



a) Preparación de 1-diciclohexilfosfino-1'-bromo-ferroceno de la fórmula 13:

120 ml (0,3 moles) de n-BuLi (2,5 M en hexano) se añaden gota a gota a una temperatura de <-30°C a una solución de 103 g (0,3 mol) de 1,1'-dibromo-ferroceno en 300 ml de THF. La mezcla se agita adicionalmente a esta temperatura durante 1,5 horas. La mezcla se enfría luego a -50°C, y se añaden lentamente gota a gota 66,2 ml (0,3 moles) de cloruro de diciclohexilfosfina a una velocidad tal que la temperatura no suba por encima de -45°C. Después de haber agitado durante otros 10 minutos más, la temperatura se deja subir hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agita durante otra hora. Después de haber añadido 150 ml de agua, la mezcla de reacción se extrae por agitación con hexano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. El residuo se cristaliza en etanol. El producto 13 se obtiene con un rendimiento de 84 % (como un material sólido de color amarillo), ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆): δ 1,20-2,11 (m, 22H), 3,97 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,41 (m, 2H), ³¹P RMN (121,5 MHz, C₆D₆): δ -8,3 (s),

b) Preparación del compuesto 16 (solución de reacción 1):

4,0 ml (5,2 mmol) de s-BuLi (1,3 M en ciclohexanona) se añaden gota a gota a -78°C con agitación a una solución de 1,29 g (5 mmol) del compuesto 15 en 5 ml de TBME. Luego se permite que la temperatura suba hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agita adicionalmente durante 1,5 h. La resultante suspensión se inyecta luego con una presión elevada (de argón) a través de una cánula dentro de un segundo recipiente, en el que una solución de 0,44 ml (5 mmol) de PCl₃ en 10 ml de TBME se agita a -78°C. Después de la adición, se deja que la temperatura suba hasta 0°C, y la suspensión resultante se agita adicionalmente durante otras 1,5 horas. Después de haber añadido 10 ml de THF, se obtiene la solución de reacción 1 que comprende el compuesto 16.

c) Preparación del compuesto L11:

3,25 ml (5,2 mmol) de n-BuLi (1,6 molar en hexano) se añaden gota a gota a -78°C con agitación a una solución de 2,31 g (5 mmol) del compuesto 13 en 10 ml de TBME. Luego se permite que la temperatura suba hasta 0°C y se agita adicionalmente durante 40 minutos. Se obtiene una solución de reacción de color rojo que comprende el

compuesto litiado 14. Éste se añade gota a gota a 0°C con agitación a la solución de reacción 1 que comprende el compuesto 16. Al completarse la adición, el enfriamiento se retira y la suspensión resultante se agita durante una noche. La mezcla de reacción se hidroliza con 50 ml de agua y 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación en un evaporador rotatorio. Después de una purificación por cromatografía (en gel de sílice 60; eluyentes = mezclas desde 2:1 hasta 1:2 de THF y metanol), el deseado producto L11 se obtiene como un material sólido de color anaranjado. ^{31}P RMN (C_6D_6 , 121 MHz): δ +13,59 (s), -7,81 (s), ^1H RMN (C_6D_6 , 300 MHz) señales características: δ 9,04 y 7,39 (dos s, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,54 (q, 1 H), 4,44 (m, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,25 (s, 5H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,13 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 2,19 (s, 6H), 1,12 (d, 3H), 2,1-1,0 (m, 22H).

B) Preparación de compuestos complejos metálicos

Ejemplo B1: Preparación de un compuesto complejo de Ir (COD = ciclooctadieno)

Una solución de 50,2 mg (0,1 mmol) del ligando L1 en 2 ml de metanol se añade a una solución de 127,2 mg (0,1 mmol) de $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BAR}_\text{F}$ en 2 ml de metanol, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. El metanol se elimina bajo presión reducida y el residuo de color pardo-rojo se lava con pentano. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (161,97 MHz, 300 K, CD_2Cl_2): δ = 103,1 (d, J_{PP} = 23,8); 23,4 (d, J_{PP} = 23,8).

Ejemplo B2: Preparación de un compuesto complejo de Ru

Una solución de 50,2 mg (0,1 mmol) del ligando L1 en 2 ml de metanol se añade a una solución de 30,6 mg (0,05 mmol) de $[\text{RuCl}_2(\text{p-metilcumeno})]_2$ en 2 ml de metanol, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. El metanol se elimina bajo presión reducida y el residuo se lava con pentano. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (161,97 MHz, 300 K, MeOH-d_4): δ = 66,4 (s), 25,9 (s).

Ejemplo B3: Preparación de un compuesto complejo de Rh

Una solución de 50,2 mg (0,1 mmol) del ligando L1 en 2 ml de metanol se añade a una solución de 30,6 mg (0,05 mmol) de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BAR}_\text{F}$ en 2 ml de metanol, y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. El metanol se elimina bajo presión reducida y el residuo se lava con pentano. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (161,97 MHz, 300 K, CDCl_3): δ = 62,4 (s), 33,4 (d, $^1J_{\text{PRh}}$ = 153 Hz), 23,5 (d, $^2J_{\text{PP}}$ = 23 Hz),

C) Ejemplos de uso

Todas las operaciones se llevan a cabo bajo argón y con unos disolventes desgasificados.

Ejemplo C1:

4,73 mg (0,0127 mmol) de $[\text{Rh}(\text{norbornadieno})_2]\text{BF}_4$ y 6,67 mg (0,0133 mmol) del ligando L1 (relación del ligando al metal = 1,05) se agitan en 2 ml de metanol durante 10 minutos. Una solución de 400 mg (2,5 mmol) de itaconato de dimetilo (DMI) en 4 ml de metanol y luego una cantidad suficiente de metanol (4 ml) para que la concentración del sustrato sea de 0,25 M se añaden a la solución. El argón se arrastra con vacío y el recipiente se conecta a un suministro de hidrógeno (a 1 bar). La conmutación del agitador inicia la hidrogenación. Después de 1 hora el agitador se desconecta y la solución se coloca bajo argón de nuevo. La conversión y el exceso enantiomérico (ee) se determinan por cromatografía de gases con la ayuda de una columna quiral (Lipodex E): la conversión está completa y el ee es de 87 %.

Ejemplos C2-C32:

Las hidrogenaciones de otros sustratos adicionales, que están compilados en la Tabla 1 siguiente, se llevan a cabo de una manera análoga. Las hidrogenaciones con una presión de hidrógeno más alta se llevan a cabo en un autoclave de acero. Dentro de éste, las soluciones de reacción se inyectan dentro del autoclave purgado con argón con una cánula bajo una contracorriente de argón.

Los resultados se informan en la Tabla 2 siguiente. Las abreviaturas en la Tabla 1 significan: ee = exceso enantiomérico, GC = cromatografía de gases, TMS = trimetilsililo, HPLC = cromatografía de fase líquida de alta presión.

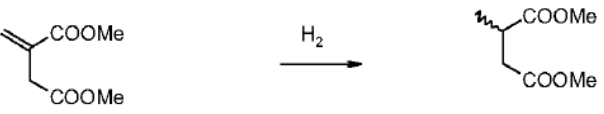
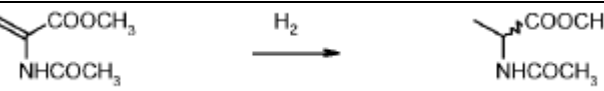
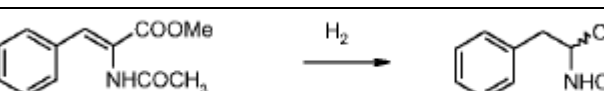
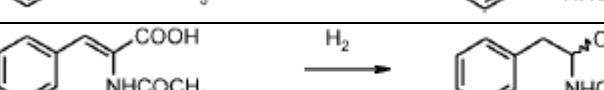
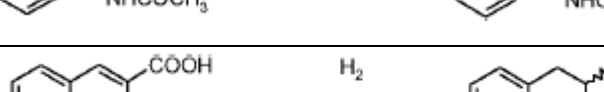
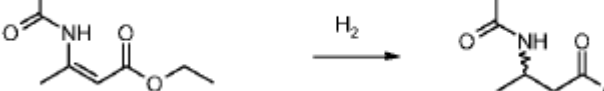
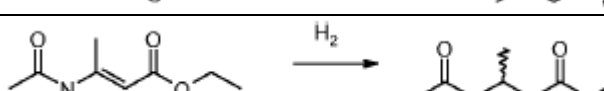
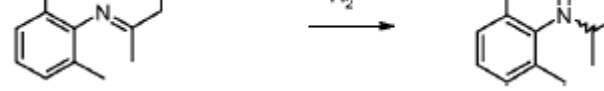
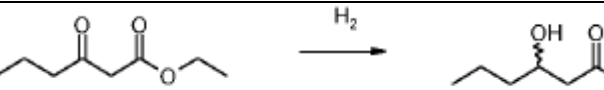
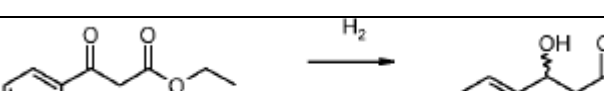
Substrato	Estructuras	Determinación de la conversión y de ee
DMI		GC con una columna quiral: Lipodex-E
MAA		GC con una columna quiral: Chirasil-L-val
MAC		GC con una columna quiral: Chirasil-L-val
ACA		Primeramente, derivatización con TMS-diazometano, luego GC con una columna quiral: Chirasil-L-val
MCA		Primeramente, derivatización con TMS-diazometano, luego HPLC con una columna quiral: Chiracel-OB
Z-EAAC		GC con una columna quiral: Betadex-110
E-EAAC		GC con una columna quiral: Betadex-110
MEA		HPLC con una columna quiral: Chiracel-OD-H
EOP		GC con una columna quiral: Lipodex-E
EBAC		HPLC con una columna quiral: Chiracel-OD-H
MPG		HPLC con una columna quiral: Chiracel-OD-J
KEPL		GC con una columna quiral: Lipodex-E

Tabla 2: Resultados de la hidrogenación

N°	Lig.	Metal	Substrato	[S]	S/C	Sol.	P	T	t [h]	C (%)	ee (%)
C1	L1	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	87
C2	L1	Rh ^{a)}	DMI	0.36	100	THF	1	25	14	100	96.7
C3	L1	Rh ^{a)}	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	48

(continúa)

N°	Lig.	Metal	Substrato	[S]	S/C	Sol.	P	T	t [h]	C (%)	ee (%)
C4 ¹⁾	L1	Ru ^{e)}	EOP	0.51	1000	EtOH	80	80	16	100	91
C5	L1	Ru ^{e)}	EBAC	0.51	1000	EtOH	80	80	20	100	88
C6	L1	Rh ^{a)}	E-EAAC	0.25	100	EtOH	1	25	21	100	95.6
C7	L1	Rh ^{a)}	E-EAAC	0.63	500	EtOH	5	25	20	100	95.6
C8	L1	Rh ^{b)}	ACA	0.1	25	DCE	1	25	1	100	98.6
C9	L1	Rh ^{c)}	KEPL	0.1	25	tolueno	20	25	14	100	88.8
C10	L2	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	99.4
C11 ²⁾	L2	Ir ^{d)}	MEA*	0.25	200	tolueno	80	25	21	100	43
C12	L3	Rh ^{a)}	MCA	0.25	200	MeOH	5	25	40	91	19
C13	L3	Rh ^{b)}	MPG	0.25	200	tolueno	80	25	23	100	21
C14 ³⁾	L4	Ru ^{e)}	EOP	0.25	200	EtOH	80	80	21	7	68
C15	L4	Rh ^{a)}	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	98.8
C16	L4	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	2	100	82.7
C17 ³⁾	L5	Ru ^{e)}	EOP	0.25	200	EtOH	80	80	21	30	46
C18 ³⁾	L6	Ru ^{e)}	EOP	0.25	200	EtOH	80	80	21	100	10
C19	L6	Rh ^{a)}	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	99
C20	L6	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	2	100	94.9
C21	L8	Rh ^{b)}	MAC	0.36	100	DCE	1	25	2	100	97.0
C22 ⁴⁾	L8	Rh ^{b)}	ACA	0.36	100	DCE	1	25	2	100	88.7
C23	L8	Rh ^{b)}	MAA	0.36	100	DCE	1	25	2	100	98.8
C24	L8	Rh ^{c)}	ETPY	0.1	25	tolueno	20	25	14	100	72.2
C25	L8	Rh ^{c)}	KEPL	0.1	25	tolueno	20	25	14	100	83.3
C26 ⁵⁾	L9	Ru ^{f)}	KEPL	0.1	25	EtOH	20	25	14	100	83.3
C27	L9	Rh ^{c)}	KEPL	0.1	25	tolueno	20	25	14	100	73.2
C28	L10	Rh ^{a)}	MAC	0.1	25	THF	1	25	2	100	92.1
C29	L10	Rh ^{a)}	MAA	0.36	100	THF	1	25	2	100	94.3
C30 ⁵⁾	L10	Rh ^{c)}	KEPL	0.1	25	tolueno	20	25	14	100	87.0
C31	L11	Rh ^{a)}	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	83.2
C32	L11	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	94.5

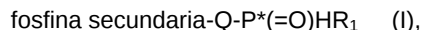
Adiciones: ¹⁾ HCl 1 N (1,2 % basado en el volumen del disolvente); ²⁾ 2 equivalentes de yoduro de tetrabutilamonio/Ir y CF₃COOH (0,6 % basado en el volumen del disolvente); ³⁾ HCl 1 N (0,6 % basado en el volumen del disolvente); ⁴⁾ equivalentes de 1,4-diazobis(ciclo[2,2,2]octano/Ir; ⁵⁾ 4 equivalentes de 1,4-diazobis(ciclo[2,2,2]octano/Ir.

En la tabla:

[S] significa la concentración molar del sustrato; S/C significa la relación del sustrato al catalizador; t significa el período de tiempo de hidrogenación; Lig. significa ligando, Sol. significa disolvente (MeOH = metanol; EtOH = etanol; Tol = tolueno; THF = tetrahidrofurano; DCE = 1,2-dicloroetano); Metal significa el compuesto precursor metálico que se usa en las hidrogenaciones: Rh^{a)} = [Rh(norbornadieno)₂BF₄]; Rh^{b)} = [Rh(ciclooctadieno)Cl]₂; Rh^{c)} = [Rh(norbornadieno)triflato]₂; [Ir^{d)}] = [Ir(ciclooctadieno)Cl]₂; Ru^{e)} = [Ru₂(p-metilcumeno)]₂; Ru^{f)} = [RuCl₂(p-metilcumeno)]₂; Lig. = ligando, C = conversión; Conf. = configuración.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I que tienen por lo menos dos centros quirales en la forma de unas mezclas de diastereoisómeros o de diastereoisómeros puros.



5 en el que

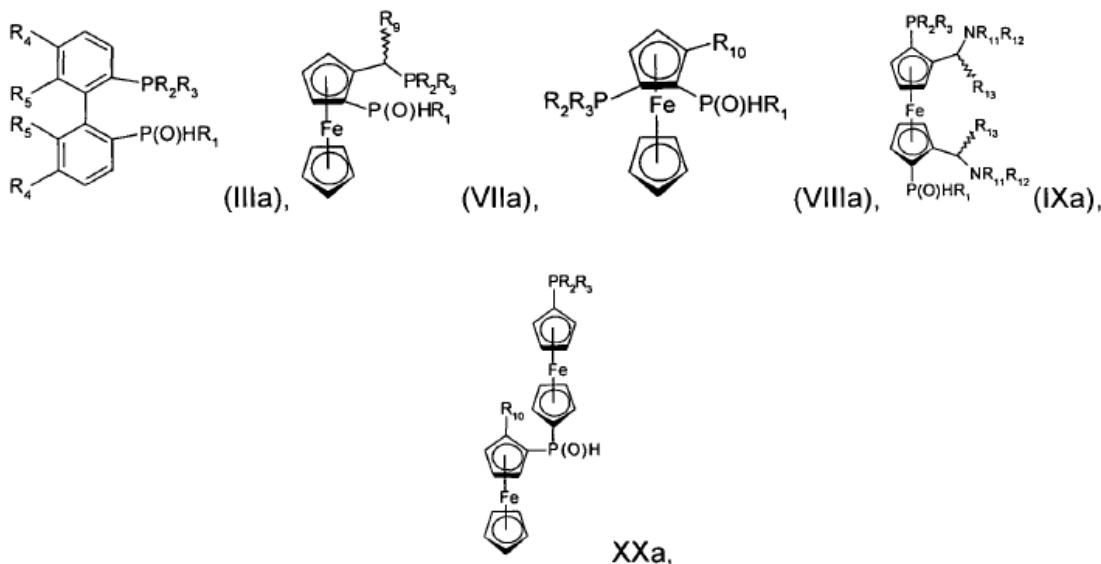
fosfina secundaria es un grupo de fosfina secundaria con radicales de hidrocarburos o radicales de heterohidrocarburo como sustituyentes, **caracterizados por que** la fosfina secundaria corresponde a la fórmula $-\text{PR}_2\text{R}_3$ en la que R_2 y R_3 son, cada uno de ellos independientemente, un radical de hidrocarburo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono y está sin sustituir o sustituido con alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometilo, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometoxi, (alquil de $\text{C}_1\text{-C}_4$)₂amino, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$, (alquil de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$)₃Si, halógeno y/o heteroátomos O;

Q es un radical bisarilo o bisheteroarilo bivalente con un centro quiral axial al que los dos átomos de fósforo están unidos en las posiciones orto con relación al enlace de puente de bisarilo o bisheteroarilo, en donde Q representa unos radicales en los que dos hidrocarburos aromáticos, dos hidrocarburos heteroaromáticos y un hidrocarburo aromático y un hidrocarburo heteroaromático están unidos unos con otros o Q es un radical ferrocenilo bivalente con un centro quiral plano, o Q es un radical ferrocenilo bivalente sin un centro quiral plano, al que el átomo de fósforo de la fosfina secundaria está unido directamente o a través de una cadena de carbonos de $\text{C}_1\text{-C}_4$ con un anillo de ciclopentadienilo,

el grupo $-\text{P}^*(=\text{O})\text{HR}_1$ está unido o bien en el mismo anillo de ciclopentadienilo en posición orto con respecto a la fosfina secundaria unida o en el otro anillo de ciclopentadienilo; P^* es un átomo de fósforo quiral, y

R_1 es un radical de hidrocarburo, seleccionado entre el conjunto formado por alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ lineal o ramificado, cicloalquilo de $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ sustituido o sin sustituir con alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$ o (cicloalquil de $\text{C}_5\text{-C}_{12}$)- CH_2 -; fenilo, naftilo, furilo o bencilo; o bien fenilo, naftilo, furilo o bencilo sustituido con halógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometilo, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, trifluorometoxi $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$ -, (alquil de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$)₃Si-, o bien fenilo, naftilo, furilo o bencilo sustituido con amonio secundario, o R_1 es un radical ferrocenilo sin sustituir o bien mono- o polisustituido.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados por que** ellos corresponden a las fórmulas IIIa, VIIa, VIIIa, IXa y XXa



30 en las que

las posiciones 3,3' y/o 4,4' en la fórmula IIIa están sin sustituir o sustituidas con alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, trifluorometilo o trimetilsililo;

R_1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$, ciclopentilo o ciclohexilo sin sustituir o bien ciclopentilo o ciclohexilo sustituidos con 1 a 3 alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, o alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, o bencilo y fenilo que están sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fluoroalcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, F y Cl;

R₂ y R₃ son, cada uno de ellos independientemente, un radical de hidrocarburo que tiene de 1 a 18 átomos de carbono y que está sin sustituir o sustituido con alquilo de C₁-C₆, trifluorometilo, alcoxi de C₁-C₆, trifluorometoxi, (alquil de C₁-C₄)₂amino, (C₆H₅)₃Si, (alquil de C₁-C₁₂)₃Si, halógeno y/o heteroátomos O;

R₄ es hidrógeno o, independientemente, tal como se definirá para R₅;

R₅ es alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, hidroxialquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₂-C₄, (alcoxi de C₁-C₄)-alquilo de C₁-C₂, (alcoxi de C₁-C₄)-alcoxi de C₁-C₂, trifluorometilo o trimetilsililo, o R₄ y R₅ en común son -CH=CH-CH=CH-, trimetileno, tetrametileno, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -N(metil)-CH₂-CH₂-O-; los radicales R₅ en común son alquilenos de C₂-C₆, -O-(alquilen de C₁-C₄)-O- o -O-CF₂-O-; R₉ es alquilo de C₁-C₄, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilfenilo, metilbencilo o bencilo;

R₁₀ es -CH₂-NR₁₁R₁₂, -CHR₉-NR₁₁R₁₂, vinilo, metilo o etilo; y

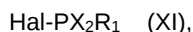
R₁₁ y R₁₂ son unos radicales idénticos y R₁₁ y R₁₂ son cada uno de ellos alquilo de C₁-C₄, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilfenilo, metilbencilo o bencilo, o R₁₁ y R₁₂ en común son tetrametileno o 3-oxapentano-1,5-diilo; y

los R₁₃ son cada uno de ellos alquilo de C₁-C₄, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, metilfenilo, metilbencilo o bencilo.

3. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, que está **caracterizado por que** un compuesto de la fórmula X



en la que los grupos fosfina secundaria y Q son en cada caso como se han definido en la reivindicación 1 y Hal es Cl, Br o I, se hace reaccionar con un reactivo de metalación y después de esto con una halofosfina de la fórmula XI

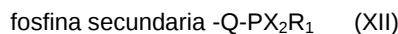


en la que

R₁ es como se ha definido en la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1

Hal es Cl, Br o I, y

X₂ es Cl, Br, I, alcoxi de C₁-C₄ o (alquil de C₁-C₄)₂amino, y el compuesto de la fórmula XII que se ha formado



se hidroliza con agua para dar un compuesto de la fórmula I.

4. Compuestos complejos metálicos de metales de transición de los grupos de transición de la Tabla Periódica de los Elementos con un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 como un ligando, en donde el metal se selecciona entre Cu, Pd, Ru, Rh, Ir y Pt.

5. Procedimiento para preparar compuestos orgánicos quirales mediante una reacción por adición asimétrica de hidrógeno con un doble enlace de carbonos o de carbono y un heteroátomo en compuestos orgánicos proquirales en la presencia de un catalizador, que está **caracterizado porque** la reacción por adición se realiza en la presencia de unas cantidades catalíticas de por lo menos un compuesto complejo metálico de acuerdo con la reivindicación 4.

6. Uso de los compuestos complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 4 como unos catalizadores homogéneos para preparar compuestos orgánicos quirales mediante una reacción por adición asimétrica de hidrógeno con un doble enlace de carbonos o de carbono y un heteroátomo en compuestos orgánicos proquirales.